Über die Bedeutung der Polymorphie für die Pharmazie, im besonderen ihr Einfluß auf Stabilität und therapeutische Wirkung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

1968

Vorgelegt von

Herbert Lix

aus München

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552705_0017

Über die Bedeutung der Polymorphie für die Pharmazie, im besonderen ihr Einfluß auf Stabilität und therapeutische Wirkung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Herbert Lix

aus München

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Referent: Prof. Dr. G. Schenck

2. Referent: Prof. Dr. K.-H. Frömming

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Jan. 1968

Tag der Promotion: 4. Mrz. 1968

Meinen lieben Eltern und meiner lieben Gabi

in Dankbarkeit gewidmet.

Die vorliegende Arbeit entstand auf Anregung und unter Leitung von Herrn Professor Dr. Gerhard S c h e n c k am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.

Ich danke Herrn Professor Dr. Gerhard S c h e n c k für die großartige menschliche und fachliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit.

Herrn Dr. K.-H. G e n s c h bin ich für die wohlwollende Hilfe und stete Bereitschaft zu wissenschaftlichen Diskussionen zu Dank verpflichtet.

Darüber hinaus schulde ich Frau Professor Dr. M. K u h n e r t-B r a n d s t ä t t e r herzlichen Dank, die mir freundlicherweise einen Aufenthalt am Institut für Pharmakognosie der Universität Innsbruck ermöglichte und mich bereitwillig in die thermomikroskopische Arbeitsmethode einführte.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Einleitung und Problemstellung		1
Teil I:	Allgemeiner Teil	
1.	Einführung	5
2.	Theoretische Grundlagen der Polymorphie	8
2.1	Kristallbau	
2.2	Die polymorphe Umwandlung	1o
2.21	Enantiotropie-Monotropie	12
2.22	Umwandlungsgeschwindigkeit	13
2.23	Metastabile Formen	
2.24	Keimbildung	14
2.25	Kristallisationsgeschwindigkeit	16
2.3	Nomenklatur	
3.	Eigenschaften der Polymorphie	17
3.1	Unterschiedliche Eigenschaften allgemeiner Art	
3.2	Unterschiedliche Eigenschaften mit pharmazeutischer Bedeutung	19
3.21	Einfluß der Kristallstruktur auf spektralanalytische Methoden	
3.22	Einfluß der Kristallstruktur auf das Verhalten unter Druck	2o
3.3	Unterschiedliche Eigenschaften mit besonderer Bedeutung für die therapeutische Wirkung	21
3.31	Einfluß der Kristallstruktur auf Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit	22
3.311	Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit bei polymorphen Modifikationen	
3.312	Faktoren, die die Lösungsgeschwindigkeit beeinflussen	24
3.3121	Löslichkeit	25

3.3122	Partikeloberfläche und ihre Bestimmung	26
3.3123	Rührgeschwindigkeit	27
3.3124	Diffusionskoeffizient	3o
3.3125	Weitere Einflüsse	31
3.313	Messung der Lösungsgeschwindigkeit	33
3.32	Einfluß der Kristallstruktur auf die Resorption	
4.	Darstellung polymorpher Modifikationen	36
4.1	Temperaturänderung	
4.2	Sublimation	
4.21	Eigene Untersuchungen und Diskussion	37
4.3	Kristallisation aus der Schmelze	38
4.4	Kristallisation aus Lösungsmitteln	
4.5	Ausfällen aus Lösungsmitteln	39
4.6	Druckanwendung	4o
5.	Stabilisierung und Stabilität metastabiler Zustände	41
6.	Nachweis polymorpher Modifikationen	43
6.1	Kristalloptische Verfahren	
6.2	Andere Verfahren	44
7.	Überleitung zum speziellen und experimentellen Teil	

Teil II: Spezieller und experimenteller Teil

1.	Acetamid	47
1.1	Allgemeines	
1.2	Eigene Untersuchungen	
1.3	Diskussion	48
2.	Einige Derivate der Barbitursäure	
2.1	Allgemeines	
2.2	Eigene Untersuchungen	49
2.3	Untersuchungen anderer Autoren	5o
2.4	Diskussion	51
3.	Sulfathiazol	52
3.1	Allgemeines	

3.11	Eigene Untersuchungen	52
3.2	Darstellung	53
3.21	Eigene Untersuchungen	
3.22	Diskussion	54
3.3	Eigenschaften	
3.31	Umwandlungspunkt	
3.32	Umwandlungsgeschwindigkeit	
3.321	Eigene Untersuchungen	55
3.33	Stabilität bei mechanischer Bearbeitung	
3.331	Eigene Untersuchungen	
3.34	Spektren	56
3.341	Eigene Untersuchungen	
3.3411	UV-Spektren	
3.3412	NMR-Spektren	
3.3413	IR-Spektren	57
3.35	Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit	58
3.351	Eigene Untersuchungen zur Umwandlung des Sulfathiazols in Suspensionen	59
3.4	Diskussion der Ergebnisse	6o
4.	Arsen(III)-oxid	61
4.1	Darstellung	62
4.2	Kristallaufbau und Eigenschaften	63
4.21	Umwandlung	
4.22	Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit	66
4.3	Eigene Untersuchungen	67
4.31	Zur Grenzflächenspannung	
4.32	IR-Spektren	68
4.33	Nachweis der Identität	7o
4.34	Reaktionen in wässeriger Lösung	
4.341	Oxidation durch verdünnte Goldchlorid-lösung	71
4.3411	Ergebnisse und Diskussion	75
4.342	Oxidation durch verdünnte Jodlösung	77
4.3421	Ergebnisse und Diskussion	8o
Zusammenfassung		81
Literaturverzeichnis		84
Lebenslauf		

Einleitung und Problemstellung

Die Erforschung des Einflusses der Verfahrenstechnik auf Stabilität und therapeutische Wirkung eines Arzneistoffes ist mehr und mehr zu einem Kernproblem pharmazeutischer Forschung geworden.
Die chemische Struktur eines Arzneistoffes verleiht ihm zwar die Voraussetzung, pharmakologisch wirksam zu sein, ist aber für seine therapeutische Wirkung nicht allein maßgebend.
Ebenso kann eine pharmakologisch wirksame Substanz nur dann zu therapeutischer Anwendung kommen, wenn sie - zur fertigen Arznei verarbeitet - die nötige Stabilität aufweist, also den Einflüssen von Licht, Luft, Feuchtigkeit und Wärme genügend Widerstand entgegenzusetzen vermag: Ihre Aktivität muß über einen Zeitraum von ca. 2 Jahren erhalten bleiben und bei Bedarf voll zur Verfügung stehen.

Für die Herstellung von Arzneipräparaten ergibt sich somit die zwingende Aufgabe, unter Beibehaltung der pharmakologischen Eigenschaften maximale Stabilität mit optimaler therapeutischer Wirkung zu verbinden.

Seit die physikalisch-chemischen Grundlagen in Bezug auf die therapeutische Wirksamkeit näher untersucht wurden, kennt man die überaus große Bedeutung der Darreichungsform für die Arzneistoffwirkung. Ein Medikament kann im allgemeinen nach der oralen Einnahme erst dann im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden, wenn es gelöst vorliegt. Für Arzneimittel, die in fester Form (als Tabletten, Kapseln, Pulver, Suspensionen und dergl.) verabreicht werden, verläuft die gastrointestinale Resorption demnach in zwei aufeinanderfolgenden Prozessen: Lösung in den gastroin-

testinalen Flüssigkeiten und anschließend Passage der gelösten Moleküle durch die gastrointestinalen Membranen in den allgemeinen Kreislauf. Für Arzneistoffe, die in andere Körperhöhlen oder ins Gewebe eingebracht werden, gilt sinngemäß das gleiche.

In vielen Fällen beansprucht dabei die Lösung beträchtlich mehr Zeit als die Passage durch die biologischen Membranen (1). Wenn dies der Fall ist, wird die Lösungsgeschwindigkeit zum zeitbestimmenden Schritt für die Resorption und damit für die therapeutische Wirkung. Eine Beeinflussung der Auflösungsgeschwindigkeit muß hier also zwangsläufig zu einer Änderung der therapeutischen Wirkung führen.

Nach MUENZEL (2) bestehen folgende Möglichkeiten zur Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit:

1.) Chemische Veränderung am Wirkstoffmolekül (z.B. Salz- oder Komplexbildung)
2.) Wahl geeigneter Hilfsstoffe (z.B. Lösungsvermittler)
3.) Wahl der galenischen Zubereitung (z.B. Tabletten oder Tropfen)
4.) Änderung des Herstellungsverfahrens (z.B. feuchte oder trockene Granulierung)
5.) Veränderung des physikalischen Zustands des Arzneistoffes.

Von der letztgenannten Möglichkeit, die Lösungsgeschwindigkeit durch Veränderung des physikalischen Zustands des Arzneistoffs zu beeinflussen, wird erst in jüngster Zeit in größerem Maßstab Gebrauch gemacht.
Dabei kommen im wesentlichen drei Verfahren in Betracht:

a) Vergrößerung oder Verkleinerung der Partikeloberfläche,
b) Bildung von Solvaten und
c) Änderung des kristallinen Zustands durch Verwendung polymorpher oder amorpher Modifikationen.

Der Einfluß der Korngröße - als ungefähres Maß für die Partikeloberfläche - ist Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (2-17).

Allgemein bekannt ist die je nach Korngröße unterschiedliche therapeutische Wirkung bei Schwefel und bei Quecksilberoxid. Für Stoffe wie Griseofulvin (15), Nalidixinsäure (17), Spironolacton (9) und Sulfonamide (16) wurde die Bedeutung der Mikronisierung belegt. Die starke Vergrößerung der Partikeloberfläche hatte bei diesen Stoffen zu einer enormen Wirkungssteigerung geführt.

Wesentlich geringere Beachtung fand dagegen die Bildung von Solvaten und ihr Einsatz für die pharmakodynamische Wirkung (18-21). Das mag damit zusammenhängen, daß diese Solvate an der Luft häufig sehr unbeständig sind. Lösungsmittel mit hohem Dampfdruck verflüchtigen sich leicht, und ein pulverförmiger Arzneistoff bleibt zurück (22, 23).

Haben an diesen Gebieten der pharmazeutischen Forschung noch europäische Wissenschaftler teil, so ist die Untersuchung der dritten Möglichkeit der Einflußnahme auf den Wirkungsmechanismus, nämlich die Verwendung polymorpher Modifikationen, fast ausschließlich eine Domäne angelsächsischer Forschergruppen, speziell der Amerikaner, geworden.

Als Ausgangspunkt dieser Arbeit habe ich mir den Satz von MILOSOVICH (24): "Sowohl erhöhte Resorptionsgeschwindigkeit, als auch physikalische Instabilität sind Funktionen erhöhter Löslichkeit des metastabilen Zustands", gewählt. Als Ziel habe ich mir gesetzt, in einer Übersicht die Bedeutung der Polymorphie für die Pharmazie, insbesondere für die Stabilität und therapeutische Wirkung aufzuzeigen und ihre Grenzen abzustecken.

Teil I

Allgemeiner Teil

1. Einführung

Unter Mehrgestaltigkeit oder Polymorphie versteht man das Auftreten von zwei oder mehreren Kristallarten - sogn. Modifikationen - bei gleichbleibender chemischer Beschaffenheit einer Verbindung. Bei Elementen spricht man gewöhnlich in analoger Weise von Allotropie.
Diese Erscheinung hat erstmals MITSCHERLICH im Jahre 1821 an primärem Natriumphosphat festgestellt (25); bald darauf konnte er an Schwefel zwei Modifikationen, den rhombischen und den monoklinen Schwefel, unterscheiden (26). 1832 entdeckten WÖHLER und LIEBIG (27) die Dimorphie des Benzamids; es war dies das erste Beispiel bei organischen Stoffen. Dann folgte die Entdekkung von zwei Modifikationen bei p-Nitrophenol (28) und bei 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol (29). Mit der gesteigerten Anwendung der mikroskopischen Untersuchung zeigte sich bald, daß die Polymorphie in allen Stoffklassen, anorganischen und organischen, eine häufig auftretende Erscheinung darstellt (3o).

Bereits 1942 berichtete DEFFET, daß die Zahl der bekannten polymorphen organischen Verbindungen etwa 2ooo betrage (31). Moderne Analysenverfahren, wie IR- und Röntgenspektralanalyse, ließ die Zahl der erkannten Polymorphiefälle weiter ansteigen. Man kann annehmen, daß sie heute sehr viel höher liegt, da ja auch die Zahl der neu synthetisierten Verbindungen wesentlich gewachsen ist, nur wird ein Teil unerkannt oder unberichtet bleiben, da die Polymorphie in der Regel für die präparative Chemie keine Bedeutung hat.
McCRONE (32) geht in seiner Annahme so weit zu sagen, daß alle organischen Substanzen in einer Reihe von polymorphen Zuständen existieren müßten und die Zahl der für jede einzelne Substanz gefundenen Polymorphiefälle ein Maß für die Sorgfältigkeit darstelle, mit der man diese Substanz bearbeitet habe.

Wie schon L. und A.KOFLER in ihrem Buch "Thermomikromethoden" (3o) berichteten, tritt die Polymorphie in allen Stoffklassen auf. Eine genaue Untersuchung liegt von STINTZING (33) vor, der

die Verteilung der Polymorphie bzw. Allotropie über die Elemente des Periodensystems prüfte und eine Beziehung zum Kristallbau herstellte. Von pharmazeutischem Interesse ist die Feststellung von KUHNERT-BRANDSTÄTTER und MARTINEK (34), daß z.B. von 38 untersuchten, arzneilich verwendeten Barbitursäurederivaten 63%, von 48 Steroidhormonen (mit Fp. unter 210°C) 67% und von 40 Sulfonamiden 40% polymorph sind.

Die klassischen Untersuchungen über die Polymorphie sind von rein theoretischem Interesse: Das Studium der Kristallstrukturen und deren Umlagerung selbst sind der Anlaß für zahlreiche Arbeiten auf dem Gebiet der anorganischen Chemie. (Vgl. dazu (35-47), um nur einige Beispiele anzuführen)

Auch organische Stoffe wurden auf polymorphe Modifikationen hin untersucht: Es liegen u.a. allgemein gehaltene Arbeiten vor über organische Flüssigkeiten (48, 49) und Feststoffe (50-54), sowie spezielle Studien an organischen Pigmenten (55), an Benzil und Benzidin (56), an n-Paraffinen (57), Fettsäuren (58-60), Fetten (61-63) und anderen Glyceriden (64), an Chalconen (65,66), Kampfer (67) und Morphin (68, 69).

Eine gitterstrukturelle Untersuchung gestaltet sich hier im Gegensatz zu den anorganischen Stoffen häufig komplizierter, da die Strukturen auf Grund ihrer niedrigeren Symmetrie, die bei den organischen Stoffen vorherrscht (30), schwieriger zu bestimmen sind und die Stoffe selbst nicht hitzestabil sind, also bei thermisch verursachten Strukturumwandlungen leicht zu Zersetzung neigen.

Eine Vielzahl bekannt gewordener Polymorphiefälle verdanken wir der Analytik: Hier kann die Polymorphie ein nützliches Hilfsmittel in der Identifizierung von Arzneimitteln darstellen. In den Beiträgen von KUHNERT-BRANDSTÄTTER et alt. über Arzneimittel allgemein (70), über Steroide (71, 72) und Barbitursäurederivate (73, 74) zur thermomikroskopischen Analyse von Arzneimitteln werden bewußt alle bekannten Kristallmodifikationen mit ihren verschiedenen Schmelzpunkten und ihrem unterschiedlichen

Habitus aufgeführt, um die Identifizierung zu erleichtern und zu sichern.
Für den Analytiker, dem die "Tücken" der Polymorphie nicht geläufig sind, besteht die Gefahr der Täuschung. Insbesondere bei spektralanalytischen Methoden, die mit Proben in fester Form arbeiten, kann sich die Polymorphie als äußerst hinderlich erweisen.
Für die Analytik von Barbitursäurederivaten mit Hilfe der IR-Spektroskopie gibt CLEVERLEY (75) ein Verfahren an, um das Auftreten verschiedener Modifikationen auszuschalten. Dazu werden die KBr-Presslinge 3o min. lang auf eine Temperatur erhitzt, die 1o^{o} höher ist als der Schmelzpunkt der betreffenden Substanz, und unmittelbar danach das Spektrum gemessen.
Ähnlich und zum selben Zweck beschreiben GROSTIC und BRONSON (76) die Verwendung wiedererstarrter Schmelzen.
SMAKULA et alt. (77) zeigen an Hand von 17-β- Oestradiol Störungen auf, die durch die mechanische und thermische Beeinflussung bei der Bereitung des Presslings entstehen. DICKSON et alt. (78) diskutieren eine mögliche Falschinterpretation von IR-Spektren bei Auftreten polymorpher Modifikationen.

Zum allgemeinen Verständnis der Bedeutung der Polymorphie für die Pharmazie will ich im Folgenden auf die theoretischen Grundlagen der Polymorphie, sowie auf die Eigenschaften, die Darstellung, die Stabilisierung und den Nachweis polymorpher Modifikationen eingehen.

2. Theoretische Grundlagen der Polymorphie

2.1 Kristallbau

Eine ausführliche Darstellung der Polymorphie und ihrer Ursachen geben L. und A. KOFLER (3o), sowie A. KOFLER (79). Erwähnt seien hier nur Gesichtspunkte, die über den Rahmen des Buches hinausgehen (also z.B. jüngeren Datums sind), oder zum weiteren Verständnis der vorliegenden Arbeit entscheidend beitragen.
Eine gründliche Untersuchung über die Ursachen der Polymorphie liegt für den Bereich der anorganischen Chemie von STINTZING (33) vor: Polymorphie wird vom Elektronenaufbau beeinflußt, sie tritt in Verbindungen fast nur dann auf, wenn ein Partner ein hochgradig polymorphes Element, insbesondere Sauerstoff oder Schwefel, darstellt. Die Neigung zur Polymorphie ist demnach eine spezifische Eigenschaft auf Grund besonderer Atombauanomalien. Sie fällt im allgemeinen zusammen mit kleinem Atomabstand und geringer Packungsdichte im Gitter.

Der kristalline Aufbau der anorganischen Materie läßt einige Möglichkeiten unterschiedlicher Anordnung zu:
Bei völlig gleich dichter Raumerfüllung, z.B. bei hexagonaler oder kubisch dichtester Kugelpackung,kann recht leicht eine Umstrukturierung auftreten, bei Lockerpackungen nimmt diese Möglichkeit noch zu. Ebenso ist ein Umsprung zweier Kationen (oder Radikale) von gesetzmäßiger Verteilung auf statistische häufig mit Symmetrieerhöhung verbunden und tritt deshalb bei höherer Temperatur auf. Etwas schwieriger erfolgt die Umwandlung, wenn die Radienquotienten der Ionen innerhalb der Toleranzgrenzen zwischen verschiedenen Koordinationszahlen, z.B. der 6er oder 8er Koordination, liegen. Diese Umwandlungen gehen wesentlich träger vor sich, oft erst unter Einfluß von Katalysatoren. Sie weisen aber die deutlicheren Unterschiede in den Eigenschaften auf (8o).

Ähnliche Verhältnisse finden sich in der organischen Chemie: Hier handelt es sich um Schichten aus dichtest gepackten Molekülen, die nach dem Prinzip der 6er Koordination angeordnet sind (81). Die Schichten stellt man sich zickzackförmig vor, da diese Form eine gute Dipolabsättigung der in erster Näherung ellipsoidförmigen Moleküle ermöglicht (82). Für den Kristallaufbau kommen van-der-Wahlsche und elektrostatische Kräfte in Betracht, ein wesentliches Bauprinzip stellt die Bildung von H-Brücken dar; die IR-Spektren von polymorphen Modifikationen weisen nämlich unterschiedliche Schwingungsarten der H-Schwingung auf (77, 83).
Für die Ableitung und Unterteilung verschiedener Polymorphie-Typen bei organischen Verbindungen verweise ich ebenfalls auf KOFLER (3o).

Mit Hilfe des Begriffes der "dynamischen Isomerie" (ROOZEBOOM (84)) lassen sich die polymorphen Modifikationen als einfache Stereoisomere auffassen, die jedoch nur im kristallinen Zustand realisiert sind.
Diese Theorie wird heute von zahlreichen Autoren als gegeben anerkannt. BILES (85) sieht das Problem jedoch noch lange nicht als gelöst an: "... little or nothing can be said of the exact molecular orientations".
Trotz der Definition von ROOZEBOOM (84) bereitet nämlich bereits die Abgrenzung der Polymorphie von ähnlichen Erscheinungen Schwierigkeiten:
SCHAUM und RÖRIG (86) bemühen sich um die Unterscheidung der Polymorphie von der Isomerie.
WEYGAND (65, 5o) zeigt Beziehungen zwischen Polymorphie einerseits und Tautomerie, Strukturisomerie, Stereoisomerie und optischer Isomerie andererseits auf.
KELLER et alt. (87, 88) konnten nachweisen, daß es sich bei den von RAST (89) beschriebenen zwei polymorphen Modifikationen von Tetrabenzoyl-äthylen um zwei Isomere handelte.
COHEN und SCHMIDT (9o) führen in einer Abhandlung über die unterschiedliche Reaktionszeit polymorpher Modifikationen als

das von mehreren Beispielen auffallendste erneut das Tetrabenzoyl-äthylen an, obwohl es bereits 18 Jahre vorher als Isomeriefall erkannt wurde. Auch ein Pyrogallol-Hydrat war als instabile Modifikation in die Literatur eingegangen und erst später als Solvat erkannt worden (91).

Das Hauptproblem ist die Frage, ob die Polymorphie mit allen ihren auffallenden Eigenschaften an das Vorhandensein eines Kristallgitters gebunden ist, also ob sie wirklich nur im festen Zustand realisiert ist, oder ob auch in Schmelzen und Lösungen polymorpher Stoffe unterschiedliche Eigenschaften erhalten bleiben und zur Geltung kommen können, und wenn ja, wie lange.
Durch die Diskussion unterschiedlicher Meinungen und Untersuchungsergebnisse will ich in der vorliegenden Arbeit auch hier versuchen, einer Antwort zu dieser Frage näher zu kommen. Eine endgültige Lösung kann ich nicht bieten.

2.2 Die polymorphe Umwandlung

Wir bereits erwähnt, spielt im Kristallaufbau der anorganischen Verbindungen der Radienquotient der Gitterbausteine eine maßgebliche Rolle für die Stabilität des Gitters. Er gibt das Größenverhältnis von Anionen und Kationen zueinander an und bestimmt somit die Raumanordnung. Wenn die Radienquotienten Größenbereiche annehmen, die zwei oder mehr Gitteranordnungen der beteiligten Ionen zulassen, so reicht ein verhältnismäßig geringer Energieaufwand, um eine Umstrukturierung zu bewirken. Für eine gegebene Substanz wird sich nun eine solche Gitteranordnung einstellen, bei der die potentielle Energie des Gitters möglichst klein ist. Bei einem statischen Kristall am absoluten Nullpunkt wird dieses Prinzip das allein maßgebliche sein. Jedoch beim dynamischen Kristall höherer Ordnung, dessen Atome oder Atomgruppen (Koordinationsgruppen, Radikale, Moleküle usw.) sich in thermischer Schwingung befinden, kommt es darauf an,

daß eine derartige Atomanordnung aufgebaut wird,die der thermischen Schwingung der Bauteile Rechnung trägt, selbst wenn die Anordnung nicht die mit der geringsten potentiellen Energie des statischen Kristalls ist. Das Schwingen der Teilchen erfolgt gemäß der Möglichkeiten, die die Symmetrie des Gitters bieten, es steigert sich mit wachsender Temperatur und wird schließlich die Gitterbindungen belasten und zu zerreißen drohen. Ein solcher Punkt wird bei der schwachen Bindung eines Molekülgitters schneller erreicht werden als bei der festen Bindung eines Koordinationsgitters. Hierauf beruht der niedrige Schmelzpunkt und der häufige Modifikationswechsel bei organischen Kristallen. Da hier nur die intermolekularen Bindungen gelöst bzw. verändert werden, ändert sich nur die Molekülpackung, die Moleküle selbst bleiben jedoch erhalten. Bei dieser Zerstörung der Bindungen schmilzt entweder der Kristall oder aber das Gitter wird umgeformt. Es wird eine Struktur gebildet, die fähig ist, die höhere kinetische Energie bei geringerer Beanspruchung der Gitterbindungen aufzunehmen, und somit einen geringeren Dampfdruck besitzt. Es tritt Modifikationswechsel ein. Im allgemeinen wächst die Symmetrie der Modifikationen bei Temperaturerhöhung, ohne daß dies aber eine Regel ist. Die meisten Hochtemperaturmodifikationen sind jedoch kubisch oder hexagonal, denn die hohe Temperatur erfordert hohe Energiekapazität beim Schwingen der Atomgruppen. Dies ist aber gerade bei hoher Symmetrie vorhanden, die den schwingenden Teilchen viel Spielraum in der Schwingungsrichtung gewähren kann (92).

Nach der Thermodynamik ist also diejenige von mehreren möglichen kristallinen Phasen stabil, welche die relativ kleinste freie Energie hat. Die gleichzeitige Stabilität mehrerer Phasen wird durch die GIBBSsche Phasenregel begrenzt; aus ihr geht hervor, daß nur im Umwandlungspunkt zwei kristalline Phasen stabil sein können, also die gleiche freie Energie aufweisen, nämlich dann, wenn sie im thermodynamischen Gleichgewicht stehen.

Galten die bisherigen Ausführungen in besonderem Maße der reinen Theorie, so will ich im Folgenden einige Faktoren anführen, die mehr für die praktische Seite der Pharmazie Bedeutung besitzen:

2.21 Enantiotropie und Monotropie

Bei der polymorphen Umwandlung unterscheidet man zwei Arten: die enantiotrope und die monotrope Umwandlung (Vgl. Abb. 1a und 1b)

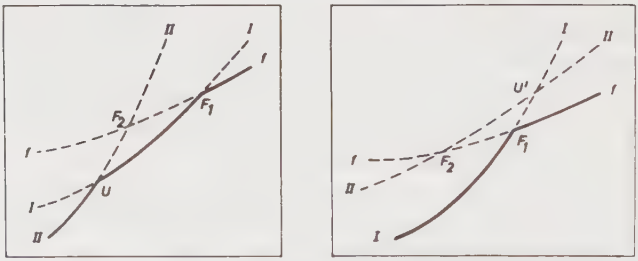

Abb. 1: Dampfdruckkurven

Abb. 1a: Enantiotropie Abb. 1b: Monotropie

(nach KOFLER (79))

Zeichenerklärung
I -I : Dampfdruckkurve der Modifikation I
II-II: Dampfdruckkurve der Modifikation II
f - f: Dampfdruckkurve der flüssigen Phase
U: Umwandlungspunkt
F_1,F_2: Schmelzpunkte der Modifikationen I bzw. II

Im ersten Fall liegt der Umwandlungspunkt U bei niedrigerer Temperatur als der Schmelzpunkt F der Modifikation I und II, die Umwandlung ist reversibel. Im zweiten Fall ist der Umwandlungspunkt virtuell, er liegt höher als der Schmelzpunkt, diese Umwandlung ist irreversibel (93).

Die Mehrzahl der polymorphen Arzneistoffe gehört dem monotropen Typ an. Ein prinzipieller Unterschied besteht indessen nicht,

unter höherem Druck erweisen sich nämlich monotrope Formen häufig als enantiotrop (5o) (z.B. Graphit-Diamant). Die Zahl der polymorphen Formen scheint nicht beschränkbar, eine praktische Grenze kommt dadurch zustande, daß mit wachsender Unterkühlung sich alle Kristallisationsgeschwindigkeiten dem Wert Null nähern (5o).

2.22 Umwandlungsgeschwindigkeit

Die Umwandlung einer unter den entsprechenden Bedingungen instabilen Modifikation in die stabile ist abhängig von der Keimzahl, also vom spontanen Umwandlungsvermögen, sowie der linearen Umwandlungsgeschwindigkeit.
Die Umwandlungsgeschwindigkeit wächst zuerst mit zunehmender Temperatur, durchläuft ein Maximum und fällt bis zum Erreichen des Umwandlungspunktes auf Null ab. Hier sind beide Phasen nebeneinander beständig. Bei weiterem Erwärmen nimmt die Umwandlungsgeschwindigkeit mit umgekehrtem Vorzeichen in der Regel rasch zu (3o).
Das heißt, daß eine Umwandlung nicht zwangsläufig am Umwandlungspunkt vollzogen wird, vielmehr ist ein träges Verharren in der Kristallart des ursprünglichen Stabilitätsbereiches - insbesondere bei organischen Stoffen - die Regel. Häufig wird der Übergang dieser instabilen Modifikationen in die stabilen erst durch eine unfreiwillige Keimbildung, z.B. durch Druck oder Erschütterung eingeleitet, oder er erfolgt spontan, wenn der Umwandlungspunkt genügend weit über- oder unterschritten ist.
Die Umwandlungsgeschwindigkeit kann durch Licht, Wärme und Katalysatoren erhöht werden (94).

2.23 Metastabile Formen

In allen Fällen, in denen die Umwandlung der instabilen in die stabile Modifikation nicht vollzogen wird, weil entweder

keine Keimbildung auftritt, oder die Umwandlungsgeschwindigkeit zu gering ist, spricht man von metastabilen Zuständen, bzw. von metastabilen Modifikationen.

2.24 Keimbildung

Mit der Keimbildung verhält es sich ähnlich wie mit der Umwandlungsgeschwindigkeit. Sie wächst mit zunehmender Unterkühlung einer Schmelze (oder Lösung), durchläuft ein Maximum und nimmt bei noch stärkerer Temperaturerniedrigung wieder ab (95).

Die Keimbildung kann freiwillig oder unfreiwillig erfolgen; von freiwilliger oder spontaner Kristallisation spricht man dann, wenn die Kristallisation eintritt, ohne daß sich ein Einfluß fremder Stoffe nachweisen läßt (79).

Durch Walzen, Ziehen oder Biegen konnten COHEN et alt. (37) die Umwandlungsgeschwindigkeit von weißem zu grauem Zinn wesentlich erhöhen, wobei sich eine Beziehung zwischen der Umwandlungsgeschwindigkeit und der Intensität der mechanischen Bearbeitung ergab. Man nimmt an, daß durch diese mechanische Deformation die Keimbildung angeregt wird. Ähnliche Ergebnisse hatten LNYUKH und ASADVO (96): Sie wiesen an p-Dichlorbenzol nach, daß Gitterstörstellen während des Modifikationswechsels als Kristallisationszentren auftreten. Sie führten aus, daß ein Kristall umso weiter über seinen Umwandlungspunkt hinaus erhitzt oder abgekühlt werden kann, ohne daß eine Umwandlung stattfindet, je mehr er einem idealen Kristall ähnelt. Bei idealen Einzelkristallen darf demnach überhaupt keine Umwandlung auftreten, sie findet erst statt, wenn künstlich eine Fehlordnung entsteht.

Die unfreiwillige Keimbildung wiederum kann durch spezifische oder unspezifische Kristallisationserreger erfolgen. Druck, Erschütterung oder elektromagnetische Felder gelten als unspezifisch. Spezifische Impfwirkung wird durch arteigene oder artver-

wandte Kristalle hervorgerufen (97). Leitendes Prinzip dabei ist die Isomorphie, die besagt, daß zwei Stoffe in ihrem strukturellen und energetischen Aufbau ähnlich sind (73). In Übereinstimmung damit fanden BLOOM und BUERGER (39), daß Spuren von Verunreinigungen, die sich etwa in einem Lösungsmittel befinden und beim Ausfällen der instabilen Modifikation mitgerissen werden, für die besondere Resistenz gegenüber einer Umwandlung in die stabile Form verantwortlich zu sein scheinen. Erst die vollständige Entfernung der Verunreinigung würde die glatte Umwandlung möglich machen. Die Autoren führen an, daß z.B. Chlorid und Sulfat als Verunreinigung bei der Fällung von Antimon(III)-Oxid aus wässeriger Lösung die Stabilität der "instabilen" Hochtemperaturform wesentlich erhöhen würde, Perchlorat aber einen nur verhältnismäßig geringen Effekt ausübe. Es ist wahrscheinlich, daß Chlorid und Sulfat mit der Antimon-(III)-oxid-Hochtemperaturform isomorph sind oder eine Molekülverbindung eingehen. Sie entfalten eine artverwandte, spezifische Impfwirkung.

Ein Beispiel für eine a r t e i g e n e Impfwirkung wird u.a. von SERRA (98) beschrieben:
Die Kristallform einer aufgelösten Verbindung beeinflußt die Struktur des Kristalls beim Wiederauskristallisieren. Daraus ergibt sich eine Schwierigkeit bei der Herstellung polymorpher Modifikationen mit annähernd gleicher Keimbildungstendenz, weil die erwünschte Keimfreiheit (im kristallographischen Sinn) der Reaktionsgefäße und der umgebenden Luft in der Praxis nicht erreicht werden kann.

Bei Kristallmodifikation mit unterschiedlicher Keimbildungstendenz können für die Umwandlung geringste Feuchtigkeitsmengen eine entscheidende Rolle spielen: An der Grenzfläche Flüssigkeit /Kristall bildet sich ein hauchdünner Film einer hochkonzentrierten Lösung, aus der dann die Modifikation mit der höheren Keimbildungstendenz auskristallisiert. Diese mikrofeinen Kristallite überziehen den gesamten Kristall und dienen als

Kristallisationskeime für die entstehende stabile Modifikation. Eine Umwandlung findet hier also im Unterschied zu den anderen Fällen ausschließlich von der Grenzfläche her statt.

2.25 Kristallisationsgeschwindigkeit

Die Kristallisationsgeschwindigkeit ist in ähnlicher Weise wie die Keimbildungsgeschwindigkeit von der Temperatur abhängig, zwischen beiden Geschwindigkeiten besteht jedoch kein Zusammenhang (95).

2.3 Nomenklatur

Zum besseren Verständnis der vielseitigen Literatur sei noch kurz auf die übliche Nomenklatur eingegangen:

1) In der anorganischen Chemie spricht man häufig von der Hoch- oder Tieftemperaturform und meint damit ihren Stabilitätsbereich (Beispiel: Quarz).
2) Auch die Bezeichnung als α-, β-, γ-Modifikation usw. findet bevorzugt in der anorganischen, vereinzelt aber auch in der organischen Chemie Verwendung. In der Regel werden die Tieftemperaturformen als α-Formen bezeichnet (Beispiel: Quarz, Kakaofett).
3) Die Modifikationen besitzen eigene Trivialnamen. Dies findet sich fast ausschließlich in der anorganischen Chemie, wo die verschiedenen Modifikationen als Minerale natürlich vorkommen (Beispiel: Arsenolith und Claudetit für die beiden Modifiaktionen des Arsen(III)-oxids).
4) In der organischen Chemie werden gewöhnlich die polymorphen Modifikationen mit römischen Ziffern numeriert, wobei man in der Regel mit der Modifikation mit dem höchsten Schmelzpunkt beginnt (Beispiel: Phenobarbital mit den Modifikationen I bis XI).

Aber auch eine umgekehrte Bezifferung, also mit der Tieftemperaturform beginnend, wird noch von manchen Autoren vorgenommen.
Die Einteilung ist nicht streng, es finden sich Abweichungen und Übergänge.

3. Eigenschaften der Polymorphie

3.1 Unterschiedliche Eigenschaften allgemeiner Art

Wie wir gesehen haben, besitzen verschiedene kristalline Zustände ein und derselben Verbindung verschiedene freie Energien, folglich unterscheiden sie sich in ihrer thermodynamischen Aktivität. Sie verhalten sich zueinander wie verschiedene Aggregatzustände einer chemischen Verbindung. Es treten also in erster Linie Unterschiede auf, die sich in den physikalischen Eigenschaften der kristallinen Verbindung äußern. So zeigen polymorphe Modifikationen Unterschiede im Schmelzpunkt, in der Schmelzwärme, in der spezifischen Wärme, der Löslichkeit, der Dichte, der Kristallstruktur, der Lichtbrechung und der elektrischen Leitfähigkeit (79), in der Wärmeleitfähigkeit (99), in der Spaltbarkeit (1oo), im Dampfdruck (1o1), in der Lösungswärme (1o2) und anderen thermodynamischen Größen, sowie in der Oberflächenspannung, wie im weiteren Verlauf dieser Arbeit noch gezeigt werden wird.
Sind dies alles Eigenschaften, die an den festen Zustand der polymorphen Modifikationen gebunden sind, so konnten URAZOVSKII und KANEVSKAYA (1o3) mit Hilfe der elektrischen Leitfähigkeit nachweisen, daß auch in Schmelzen von polymorphen Stoffen (hier Monochloressigsäure, Benzophenon, Salol, Menthol und Acetophenon) kristalline Phasenübergänge stattfinden.
Seit den Arbeiten von LEHMANN und VORLÄNDER über die sogen. kristallinen Flüssigkeiten scheint eine Erklärung für dieses Verhalten gefunden (1o4, 1o5).

Ähnliche Ergebnisse berichteten URAZOVSKII und SHCHERBAKOV (1o6) über das Verhalten von gelösten Modifikationen der Chloressigsäure: Monochloressigsäure tritt dimorph auf, Modifikation I mit dem Fp. 61,3°C und Modifikation II, Fp. 56,2°C. Die wässerigen Lösungen von I und II zeigten keinerlei Unterschied, aus benzoliger Lösung wurde II jedoch stärker an Aktivkohle gebunden als I. In Aceton gelöst, verursachte I eine höhere Oberflächenspannung als II, und in Benzol oder Essigsäureäthylester endlich wurde die Enolisierung von Aceton in Gegenwart von Jod stärker durch I als durch II gefördert.
Also auch in den chemischen Eigenschaften der polymorphen Modifikationen treten Unterschiede auf.
Man könnte diese Erscheinungen damit erklären, daß in den beiden Modifikationen unterschiedliche Molekülaggregate vorliegen, die in den organischen Lösungsmitteln ganz oder wenigstens überwiegend erhalten bleiben. Allein die Dielektrizitätskonstante des Wassers ist groß genug (und sein Moleküldurchmesser klein genug), um die Spaltung in die Monomeren durchzuführen: ein Unterschied der beiden Modifikationen tritt in rein wässeriger Lösung nicht mehr auf.
Diese Deutung und der Begriff der kristallinen Flüssigkeiten läßt sich gut mit den weiteren Ergebnissen in Einklang bringen, daß nämlich die Schmelze von Modifikation I eine höhere Viskosität und eine geringere Oberflächenspannung aufweist als die der Modifikation II.
Für die Umsetzung einer metastabilen Modifikation von o-Methoxybenzaldehyd mit Phenylhydrazin erhielt URAZOVSKII (1o7) eine Geschwindigkeitskonstante, die etwa nur halb so groß ist wie die der Umsetzung der stabilen Form. Dabei trat ein Unterschied in wässeriger Dioxanlösung stärker auf als in Äthanol-Wasser-Mischung. URAZOVSKII macht für diese Ergebnisse den Molekülbau verantwortlich: Bei der stabilen Form soll es sich um ein Dimeres handeln, das über zwei H-Brücken gebunden ist und bei der metastabilen Form um ein Monomeres mit intramolekularer Wasserstoffbrückenbindung.
Der scheinbare Widerspruch, daß nämlich die Umsetzung der meta-

stabilen Form die kleinere Geschwindigkeitskonstante aufweist, kann vielleicht so erklärt werden, daß die stabile Form als Dimeres zwar den höheren Schmelzpunkt zeigt, in den ziemlich polaren Lösungsmittelgemischen aber entweder gespalten oder zumindest verhältnismäßig reaktionsfähig vorliegt, die metastabile Form aber als kleineres Molekül niedriger schmilzt, dafür aber durch die ungleich festere H-Chelatbindung, die fast in allen Lösungsmitteln und auch im Dampfzustand erhalten bleibt (1o8), wesentlich stärker inaktiviert ist.
Schließlich zeigen auch Polymerisationsreaktionen verschiedener polymorpher Monomeren unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit. HSIA CHEN (1o9) und GRABAR (11o) führen die am Beispiel des Tributyl-vinyl-phosphoniumbromids erhaltenen Unterschiede in der Polymerisationsgeschwindigkeit auf die unterschiedliche Raumanordnung der aktiven Gruppen im Kristallgitter des Monomeren zurück.

3.2 Unterschiedliche Eigenschaften mit pharmazeutischer Bedeutung

3.21 Einfluß der Kristallstruktur auf spektralanalytische Methoden

Für die spektralanalytischen Methoden, bei denen die Probe in gelöster Form in den Strahlengang gebracht wird, ist bei herkömmlicher Meßzeit kein Unterschied im Spektrum zu erwarten, wenn man voraussetzt, daß die Erscheinung der Polymorphie an die Existenz eines Kristallgitters gebunden ist. Für die immer größer werdende Zahl an Beispielen, bei denen die polymorphen Modifikationen auch in gelöster Form unterschiedliche Eigenschaften aufweisen (siehe oben), fehlt jedoch jede exakte Untersuchung mit Hilfe der UV-Spektroskopie, so daß hier keine Aussage gemacht werden kann.
Im IR-Gebiet und auf dem Gebiet der Röntgenspektroskopie dagegen

liegen ausführliche Untersuchungen vor. Bei beiden Analysenverfahren arbeitet man mit festen Proben, und beide liefern für die verschiedenen polymorphen Formen auch deutlich unterschiedliche Spektren.
CLEVERLEY und WILLIAMS (111) zeichneten die IR- und Röntgenspektren von neun polymorphen Barbitursäurederivaten auf und kamen zu dem Schluß, daß zwischen beiden eine gewisse Beziehung besteht: je größer die Unterschiede in den IR-Spektren, desto größer sind auch die Differenzen in den Röntgendiagrammen. Die IR-Spektren wurden diskutiert, eine Beziehung zwischen dem Molekülbau und dem Auftreten der Polymorphie kann aber nicht gefunden werden.
Für die pharmazeutische Chemie spielt die Spektroskopie weniger eine Rolle zur Aufklärung der Kristallstruktur als zum Identitätsnachweis und zur molekularen Strukturaufklärung. Zur Vermeidung eventueller Fehlinterpretationen im Zusammenhang mit dem Auftreten der Polymorphie verweise ich auf meine Ausführungen auf Seite 7.

3.22 Einfluß der Kristallstruktur auf das Verhalten unter Druck

Da sich polymorphe Modifikationen in ihrem Volumen unterscheiden, können durch Druckanwendung Umwandlungen hervorgerufen werden. Die notwendigen Drücke sind aber sehr hoch, sie betragen z.B. für die Umwandlung von Kaliumjodid ca. 24 t/cm^2 (112).
BRIDGMAN (67) konnte durch Druckanwendung bis zu 5o t/cm^2 die Existenz von 1o polymorphen Modifikationen des d-Kampfers nachweisen, eine praktische Bedeutung für die Darstellung polymorpher Modifikationen wird dieses Verfahren meines Erachtens jedoch nicht erlangen.
Für die Herstellung von Tabletten sind die Erkenntnisse über das Verhalten polymorpher Arzneistoffe unter Druckanwendung von Interesse. LESKOVICH (45) weist nach, daß die plastische Verformbarkeit einer metastabilen Modifikation des Ammoniumnitrats ein Vielfaches derjenigen der stabilen Form ausmacht. Daß die

Plastizität für die Pressung von Tabletten eine ganz entscheidende Rolle spielt, geht aus den Arbeiten von HÖFER und GSTIRNER (113, 114) hervor. An Hand oszillographischer Aufzeichnungen des Druckverlaufs beim Pressvorgang ist deutlich der Anteil der plastischen Verformung zu erkennen (115, 116). Sie ist für die Härte der Tabletten von entscheidender Bedeutung.

Durch die systematische Erforschung der polymorphen Eigenschaften der verwendeten Arzneimittel könnten vielleicht manche Schwierigkeiten bei der Tablettenherstellung behoben werden. Typische Beispiele für die Stoffe, bei denen man durch Änderung der Kristallform zu einer leichter zu verarbeitenden Masse kommt, sind Azetylsalizylsäure, Calciumlactat, getrocknetes Eisensulfat usw. (117). Eine unerwünschte Rückumwandlung bei der Pressung ist in der Regel nicht zu erwarten, da der übliche Pressdruck bei der Tablettenherstellung etwa o,5 bis 2 t/cm^2 beträgt, also nur einen Bruchteil dessen ausmacht, was zur Modifikationsänderung angewandt werden muß.
In Ausnahmefällen muß jedoch damit gerechnet werden, da, wie bereits erwähnt, polymorphe Umwandlungen mit einer Volumenänderung verbunden sind und bei besonders labilen Kristallen die angewandte Energie ausreichen kann, um während des Pressvorganges eine Umwandlung hervorzurufen.
Als Sonderfall muß noch erwähnt werden, daß sich eventuell durch den Einsatz niedriger schmelzender polymorpher Formen mit anderen Stoffen aus der Tablettenmasse ein Eutektikum bildet, das unter Einfluß der Reibungswärme (Temperaturen von etwa 4o - 5o°C sind anzunehmen) und des Druckes zum Sintern oder Schmelzen kommt und somit zum Verkleben der Presswerkzeuge führen kann (118). Eine negative Beeinflussung des Tablettenzerfalls wäre eine weitere Folge davon.

3.3 Unterschiedliche Eigenschaften mit besonderer Bedeutung für die therapeutische Wirkung

Wenn man bedenkt, daß etwa 5o% aller Verbindungen der von

KUHNERT-BRANDSTÄTTER und MARTINEK (34) untersuchten drei Stoffgruppen - Barbiturate, Steroide, Sulfonamide - in zwei oder mehr polymorphen Modifikationen auftreten, dann erscheint es erstaunlich, in welch bescheidenem Umfang von dieser Tatsache für die Belange der Biopharmazie Gebrauch gemacht wird.
Wie bereits in der Einleitung herausgestellt wurde, gehen der therapeutischen Wirkung von Arzneistoffen, die in fester Form verabreicht werden, zwei Schritte voraus: 1. die Auflösung und 2. die Resorption im gastrointestinalen Raum. Sie sind die Vorbedingungen für den Transport des Wirkstoffes an den Wirkort.

3.31 Einfluß der Kristallstruktur auf Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

3.311 Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit bei polymorphen Modifikationen

Nach der GIBBSschen Phasenregel kann von mehreren möglichen Zuständen in einem bestimmten Druck- und Temperaturbereich (vom Umwandlungspunkt abgesehen) immer nur ein Zustand stabil sein. Dies gilt für Feststoffe ebenso wie für Lösungen dieser Feststoffe.
Wird ein metastabiler Stoff aufgelöst, so zeigt er wie jeder andere Stoff für jede beliebige Temperatur eine bestimmte Sättigungskonzentration, die allein auf den m e t a s t a b i l e n Bodenkörper bezogen ist.
Bezogen auf den s t a b i l e n Bodenkörper herrscht jedoch ständig Übersättigung. Eine metastabile Modifikation wird also solange eine höhere Löslichkeit aufweisen, wie ihre Umwandlung in die stabile verzögert werden kann.
Damit ergeben sich für die Praxis einige interessante Aspekte. W.I. HIGUCHI et alt. (119) konnten nachweisen, daß instabile Modifikationen in Lösungsmitteln, in denen die stabile Modifikation eine sehr geringe Kristallisationsgeschwindigkeit zeigt, bis zur fünfeinhalbfachen Übersättigung (in Bezug auf die Sätti-

gungskonzentration der stabilen Form) aufgelöst werden können. Eine Zeitangabe, wie lange sich diese Lösungen gehalten haben, wurde nicht gemacht. Dies wäre wissenswert für alle Fälle, bei denen man über den Umweg der instabilen Kristallmodifikation an sich schwer lösliche Arzneistoffe für die therapeutische Anwendung in hoher Anreicherung lösen möchte.
In Lösungsmitteln, in denen die Kristallisationsgeschwindigkeit der stabilen Form größer ist, setzt schon während des Auflösens eine Umkristallisation ein, was sich graphisch darin äußert, daß der geometrische Ort der Meßergebnisse im Menge/Zeit-Diagramm nicht wie im ersten Fall eine Gerade durch den Nullpunkt darstellt, sondern nur am Anfang als Gerade verläuft, dann aber abkippt und sich allmählich der Geraden aus der Lösungsgeschwindigkeit der stabilen Form nähert (Abb. 2).

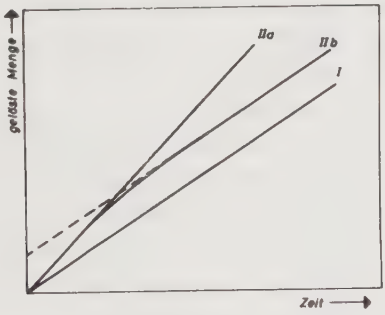

Abb. 2:
Schematische Darstellung der Umkristallisation während des Lösungsvorganges (nach W.I.HIGUCHI (119))

Zeichenerklärung:
I : Lösungsgeschwindigkeitskurve der Modifikation I
II a: Lösungsgeschwindigkeitskurve der Modifikation II, ohne Umkristallisation
II b: Lösungsgeschwindigkeitskurve der Modifikation II, mit Umkristallisation

In der Theorie entspricht dieses Kurvenbild der graphischen Darstellung der Auflösungsgeschwindigkeit eines Feststoffes, der als Mischung zweier polymorpher Modifikationen einer be-

stimmten Verbindung vorliegt.
Ist die Kristallisationsgeschwindigkeit für eine bestimmte Verbindung und ein bestimmtes Lösungsmittel sehr hoch, so tritt der eben erwähnte Effekt der Umkristallisation so rasch ein, daß ein Unterschied in der Lösungsgeschwindigkeit nicht mehr festzustellen ist. Als Beispiel hierfür führte W.I.HIGUCHI (119) die Auflösung von Sulfathiazol in Wasser an. Seine Befunde dekken sich nicht mit den Ergebnissen anderer Autoren. Zur Diskussion dieser Widersprüche verweise ich auf den Abschnitt "Sulfathiazol" im zweiten Teil dieser Arbeit.
Aus dem Vorangehenden folgt damit klar, daß sich zwar durch den Einsatz metastabiler Formen eine mitunter erhebliche Verbesserung der Löslichkeitsverhältnisse schaffen läßt, die aber letzten Endes nur eine Frage der Stabilität der aufgelösten metastabilen Modifikation darstellt. Die praktische Bedeutung des Effektes wird dadurch sehr geschmälert.
Anders liegen die Dinge bei der Lösungsgeschwindigkeit (wenn die Umwandlung nicht allzu rasch einsetzt). Hier wird eine Einstellung der Sättigungskonzentration nicht abgewartet, sondern der erhöhte thermodynamische Zustand macht sich in einer verkürzten Zeitspanne bemerkbar, die der Arzneistoff benötigt, um in gelöster Form zur Verfügung zu stehen.
Wie die Autoren auch an anderer Stelle (12o) zeigen konnten, sind dabei die unterschiedlichen Lösungsgeschwindigkeiten vom Lösungsmittel unabhängig.
Ein Unterschied im Verteilungsverhalten zwischen zwei nicht mischbaren Phasen, wie er gelegentlich gefordert wird (121), dürfte demnach nicht auftreten, da sich ja die metastabile Form in den b e i d e n Phasen um den gleichen relativen Wert schneller löst als die stabile. Als Voraussetzung gilt dabei, daß mit den Lösungsmittelphasen nicht unterschiedliche physikalische oder chemische Wechselwirkungen auftreten.

3.312 Faktoren, die die Auflösungsgeschwindigkeit beeinflussen

Nach der NERNSTschen Gleichung (122) gilt für die Konzentrations-

zunahme einer Lösung in Abhängigkeit von der Zeit:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D}{d} \cdot \frac{O}{v} \cdot (c_s - c_t), \qquad \text{Gleichung (1)}$$

wobei D der Diffusionskoeffizient, d die Dicke der Grenzschicht, O die Oberfläche, v das Volumen des Lösungsmittels, c_s die Sättigungskonzentration und c_t die Konzentration der betreffenden Lösung zur Zeit t ist.
Diese Gleichung folgt aus dem Diffusionsgesetz von FICK, wobei der Ausdruck

$$\frac{1}{d} \cdot (c_s - c_t)$$

das Konzentrationsgefälle in der Grenzschicht darstellt. Durch eine intensivere Bewegung der umgebenden Flüssigkeit (Rührgeschwindigkeit) kann es möglichst lange aufrecht erhalten werden. Eine erschöpfende mathematische Behandlung des Lösungsproblems soll nicht Gegenstand dieser Untersuchung sein, ich verweise deshalb auf die Lehrbücher der physikalischen Chemie, sowie auf Arbeiten, die sich speziell mit der Lösungsgeschwindigkeit bei Arzneistoffen befassen (123-132).
Aus Gleichung (1) ergeben sich für die Beeinflussung der Lösungsgeschwindigkeit folgende Faktoren:
1.) Löslichkeit (ausgedrückt durch die Sättigungskonzentration)
2.) Oberfläche
3.) Rührgeschwindigkeit
4.) Diffusionskoeffizient.

3.3121 Löslichkeit

Die Zusammenhänge zwischen Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit werden deutlich, wenn man die NERNSTsche Gleichung (1) unter der Bedingung, daß c_s wesentlich größer ist als c_t und v konstant gehalten wird, wie folgt formuliert:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{O \cdot D}{d} \cdot c_s \qquad \text{Gleichung (2)}$$

Da D bei gegebener Temperatur eine Stoffkonstante für die aufzulösende Substanz und das Lösungsmittel darstellt (siehe unten), sowie O und d durch geeignete experimentelle Maßnahmen konstant gehalten werden können, folgt, daß die Lösungsgeschwindigkeit der Löslichkeit (Sättigungskonzentration) direkt proportional ist.

3.3122 Partikeloberfläche und ihre Bestimmung

Wie aus Gleichung (1) hervorgeht, ist die Lösungsgeschwindigkeit direkt proportional der Oberfläche der aufzulösenden Partikel. Erst bei gleich großer Grenzfläche Kristall /Flüssigkeit ist die Gewähr für reproduzierbare Messungen gegeben, die ihrerseits die Grundlage für einen Vergleich der Löslichkeitseffekte polymorpher Stoffe darstellen.
Dabei empfiehlt sich die Verwendung von Teilchen, deren Durchmesser deutlich über ca. 5 Mikron liegt, denn von dieser Größenordnung ab ist der Löslichkeitseffekt eine Funktion der Oberfläche und nicht mehr der freien Oberflächenenergie (133).
Die exakte Messung der Oberfläche ist problematisch (134), so daß man meistens auf die leichter zu bestimmende Korngröße zurückgreift. Doch nur für geometrisch gebaute Partikel ergibt sich eine genaue Relation. Alle anderen Verfahren zur Bestimmung der Oberfläche über die Partikelgröße sind Näherungsmethoden.

In der Korngrößenmesstechnik hat sich allgemein neben dem groben Sieben, dem Sedimentationsverfahren und dem optischen Auszählen und Vermessen die Bestimmung mit dem Coulter Counter bewährt: Bei diesem Verfahren wird die Zahl und die Größe der zu messenden Teilchen bestimmt, indem diese in einer elektrisch leitenden Flüssigkeit suspendiert werden und ein elektrisches Feld durchfließen. Häufigkeit und Größe der Änderung des Widerstandes zwischen den beiden Elektroden werden elektronisch verstärkt und gezählt. Es ist zu beachten, daß nicht die Größe ein-

zelner Kristalle Berechnungsgrundlage sein darf, sondern stets die Größenverteilung. Wie LEES (135) in einem Beispiel darlegte, lösen sich Pulverproben mit stark verschiedener Korngrößenverteilung langsamer als solche homogener Zusammensetzung.
Nach der Methode von MILOSOVICH (24) wird die zu messende Substanz zu einer Tablette gepreßt und fest in eine Matritze eingeschlossen, so daß sie nur auf einer Seite für ein vorbeiströmendes Lösungsmittel zugänglich ist. Die Oberfläche der aufzulösenden Substanz ist damit definiert und ändert sich nicht im Laufe der Untersuchung.

3.3123 Rührgeschwindigkeit

Die Auflösungsgeschwindigkeit an der Grenzschicht Kristall/Flüssigkeit gehorcht der Gleichung von NOYES und WHITNEY (136)

$$\frac{dc}{dt} = k \cdot (c_s - c_t) \qquad \text{Gleichung (3)}$$

Die Sättigungskonzentration c_s herrscht in dem an der Oberfläche des Partikels anliegenden Flüssigkeitsfilm, c_t ist die Grenzkonzentration des Arzneistoffes in der adhärierenden Flüssigkeitsschicht. Die Auflösung kommt zum Stillstand, wenn $c_s = c_t$ geworden ist. Als heterogene Reaktion setzt sich der Lösungsvorgang demnach aus der Auflösung des Arzneistoffes an der Grenzfläche Kristall/Flüssigkeit und der Diffusion der gelösten Stoffe durch die Flüssigkeitsschicht der allernächsten Umgebung zusammen. Für Stoffe mit hoher Lösungsgeschwindigkeit wird die Diffusion durch diese adhärierende Flüssigkeitsschicht zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt.
Sie ist nach dem ersten FICKschen Gesetz proportional dem Konzentrationsgefälle

$$\frac{1}{d} \cdot (c_s - c_t)$$

Ist eine hohe Lösungsgeschwindigkeit erwünscht, so muß das Konzentrationsgefälle laufend aufrecht erhalten werden. Dies kann geschehen, indem durch eine intensive Bewegung des Lösungsmittels die Schichtdicke d gering gehalten und die gelöste Substanz rasch auf die gesamte Lösungsmittelmenge verteilt wird. Die Bedeutung der Rührgeschwindigkeit für den Auflösungsvorgang ergibt sich daraus.
In praxi konnten HAMLIN et alt. (137) beweisen, daß die Wahl der richtigen Rührgeschwindigkeit in der Tat von ausschlaggebender Bedeutung ist, wenn ein in-vitro-Versuch dem Tierexperiment annähernd entsprechen soll. Die Autoren hatten an Ratten Implantationen vorgenommen und so die unterschiedliche Wirksamkeit polymorpher Modifikationen des Methylprednisolons getestet. Es waren hohe Unterschiede festgestellt worden. Im Modellversuch trat dieser Unterschied nur dann auf, wenn mit geringer Rührgeschwindigkeit gearbeitet wurde; bei hoher Drehzahl des Rührmotors war kaum ein unterschiedlicher Effekt festzustellen. (Eine Nacharbeitung dieser Untersuchungen sowie weitergehende Studien über die Zusammenhänge zwischen dem Reagenzglas- und dem Tierexperiment sind z.Z. an unserem Institut noch nicht durchführbar und werden späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.)

Ein weiteres Beispiel, bei dem unterschiedliche Ergebnisse auf Unterschiede in der Rühr- bzw. Schüttelgeschwindigkeit zurückzuführen sind, stellen die Untersuchungen von WURSTER und TAYLOR (132) über die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit verschiedener Kristallmodifikationen des Prednisolons dar:
Drei kristalline Formen des Prednisolons, die beiden polymorphen Formen I und II, sowie ein Hydrat der Form II, im Folgenden III genannt, werden in Wasser von 30°C aufgelöst (Abb. 3)

Der Theorie entsprechend zeigt Form III bereits nach kurzer Zeit ihre endgültige Sättigungskonzentration. Form I und II weisen anfänglich eine wesentlich erhöhte Löslichkeit auf, wobei Form I nach etwa 2o min ein Maximum durchläuft, sich im Verlauf von 12 Stunden der Konzentration der Form III nähert und

nach 24 Stunden diese Sättigungskonzentration erreicht.

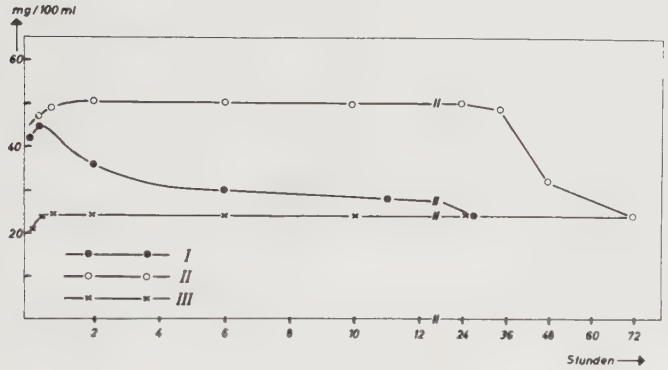

Abb. 3

Schematische Darstellung von Lösungskurven bei mäßigem Rühren, Versuchsanordnung A
(nach WURSTER und TAYLOR (132))

Form II hält ihre hohe Anfangskonzentration über 32 Stunden, fällt dann langsam ab, um erst nach 72 Stunden die endgültige Sättigungskonzentration der Form III zu erreichen.
Bei dieser Versuchsanordnung A (nach SHEFTER und T.HIGUCHI (2o)) lag ein Überschuß des kristallisierten Prednisolons vor, das mit einer größeren Menge Wasser von 3o°C im Magnetrührer gerührt wurde. In gleichen Zeitabständen waren definierte Proben zur quantitativen Bestimmung entnommen worden.

In der Versuchsanordnung B wurden mehrere kleine Behälter mit Kristallsubstanz im Überschuß und mit Wasser versehen, geschlossen und verschieden lange bei konstanter Temperatur von 3o°C intensiv geschüttelt. Für jeden gewünschten Versuchszeitpunkt wurde ein Kolben aus der Serie entnommen und der in Lösung gegangene Anteil quantitativ erfaßt. Die Ergebnisse weichen deutlich ab (vgl. Abb. 4).

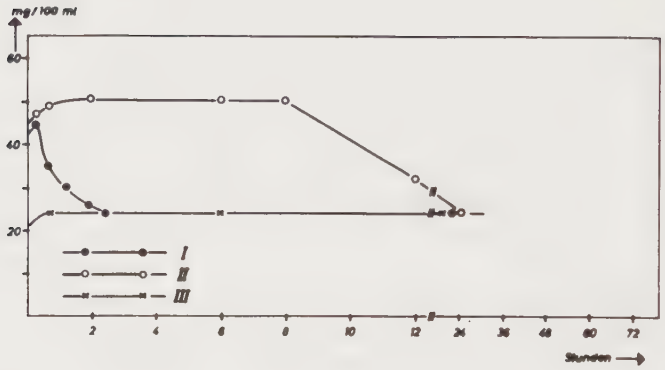

Abb. 4

Schematische Darstellung von Lösungskurven bei intensivem Schütteln, Versuchsanordnung B
(nach WURSTER und TAYLOR (132))

An der Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von Form III, sowie an der anfänglichen Lösungsgeschwindigkeit der Formen I und II hatte sich nichts geändert. Dagegen ist die Konzentration der Form I bereits nach 2 Stunden bis fast auf die Sättigungskonzentration von Form III gefallen. Form II hält ihre maximale Löslichkeit etwa 8 Stunden lang, dann fällt sie ab und erreicht nach 24 Stunden den Endwert der Form III.
Offensichtlich ist die Umwandlungsgeschwindigkeit der instabilen Modifikationen in die stabilen nicht nur vom Stoff selbst und vom Lösungsmittel, sondern auch von der Rühr- bzw. Schüttelintensität abhängig.

3.3124 Diffusionskoeffizient

Nach ØHOLM (138) ist der Diffusionskoeffizient in der Regel umgekehrt proportional der Quadratwurzel des Molekulargewichtes und nimmt für eine gegebene Substanz und ein gegebenes Lösungs-

mittel mit der Temperatur geringfügig - nämlich mit der Quadratwurzel - zu (139). Damit stellt der Diffusionskoeffizient weitgehend eine Stoffkonstante dar, die jedoch von zahlreichen Parametern abhängig ist. Der Einfluß des Lösungsmittels auf den Diffusionskoeffizienten ist für den Bereich der in dieser Arbeit behandelten Fälle ohne Bedeutung, da in der Regel nur die relativen Unterschiede der Lösungsgeschwindigkeiten zweier polymorpher Modifikationen in ein und demselben Lösungsmittel bestimmt werden und diese Lösungsgeschwindigkeiten vom Lösungsmittel unabhängig sind, wie auf Seite 24 ausgeführt wurde.

Die mathematischen Zusammenhänge zwischen dem Diffusionskoeffizienten und der thermodynamischen Aktivität behandeln SHEFTER und T.HIGUCHI (2o) in ihrer Untersuchung über die Löslichkeitseigenschaften kirstallisierter Solvate.

3.3125 Weitere Einflüsse

Zwei polymorphe Modifikationen einer Verbindung können bei gegebenem Lösungsmittel unterschiedliche Grenzflächenspannungen aufweisen.
Die daraus resultierende unterschiedliche Benetzbarkeit äußert sich darin, daß bei Modifikationen mit erhöhter Grenzflächenspannung das Eindringen des Lösungsmittels in die Poren und Haarspalten des Kristalls verhindert oder die eigentliche Oberfläche durch Zusammenballen der Teilchen auf einen Bruchteil reduziert wird. Eine Herabsetzung der Grenzflächenspannung durch Zusatz eines Netzmittels kann deshalb zu einer völlig veränderten Auflösungskinetik führen.

Eigene Untersuchungen über diese Einflüsse werden im zweiten Teil dieser Arbeit im Abschnitt "Arsen(III)-oxid" behandelt.

TAYLOR und WURSTER (14o) hatten in Fortsetzung der bereits erwähnten Untersuchungen über die Auflösung verschiedener Kristall-

modifikationen des Prednisolons das als Lösungsmittel verwendete Wasser mit verschiedenen Mengen an Natriumlaurylsulfat versetzt. Bei einer Konzentration von o,o1% war kein sichtbarer Einfluß auf die unterschiedliche Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit zu erkennen, bei einem Gehalt von o,1% (die kritische Mizellkonzentration liegt bei o,23%) wird die Löslichkeit der energieärmsten Form, des Hydrates, um etwa 3o% erhöht (Solubilisierung), die anfänglich ebenfalls erhöhte Löslichkeit beider instabiler Modifikationen I und II fällt aber schon nach 1 Stunde stark ab und nähert sich in kurzer Zeit derjenigen der Form III (Abb. 5)

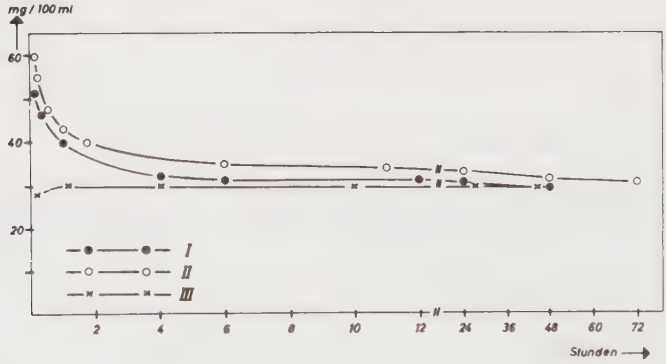

Abb. 5

Schematische Darstellung von Löslichkeitskurven in Gegenwart eines oberflächenaktiven Hilfsstoffes, bei mäßigem Rühren, Versuchsanordnung A
(nach TAYLOR und WURSTER (14o))

Komplikationen können auch noch auftreten, wenn die Kristalle anisotrop sind und deshalb nicht jede Kristalloberfläche die gleiche Lösungsgeschwindigkeit aufweist.

3.313 Messung der Lösungsgeschwindigkeit

Für die Messung der Lösungsgeschwindigkeit selbst können entweder von Zeit zu Zeit definierte und gefilterte Proben entnommen und quantitativ bestimmt werden, oder man läßt nach der Methode von NIEBERGALL und GOYAN (141) den Flüssigkeitsstrom kontinuierlich durch ein Spektralphotometer fließen. Quantitative Messungen sind dann im Abstand weniger Sekunden möglich. Für Sonderfälle geben McCLINTOCK et alt. (142) eine Tracer-Methode an, die quantitative Bestimmung erfolgt dann mit Hilfe eines Geiger-Müller-Zählrohres.

3.32 Einfluß der Kristallstruktur auf die Resorption

In-vitro-Versuche weisen ohne Zweifel zahlreiche Vorteile auf: Man kann mit definierten Mengen in einem definierten System arbeiten, und der Einfluß jedes einzelnen Faktors kann leichter Schritt für Schritt verfolgt werden. Wie jedoch aus den wenigen ausgeführten Beispielen deutlich hervorgeht, unterliegen die Ergebnisse zahlreichen willkürlichen Versuchsbedingungen. Entscheidend für jeden Modellversuch ist deshalb immer die Beantwortung der Frage, ob und wie weit die Beziehung zum in-vivo-Versuch gewahrt ist. Denken wir nur an den eben erwähnten Einfluß eines Netzmittels auf die Umwandlungsgeschwindigkeit instabiler Modifikationen. Dieses Ergebnis ist für die eventuelle therapeutische Anwendung von thermodynamisch aktivem Prednisolon von großer Bedeutung, da doch die Verdauungsflüssigkeit im Gastrointestinaltrakt ebenfalls einen hohen - noch dazu wechselnden - Gehalt an oberflächenaktiven Bestandteilen aufweist.
Um die Einsatzmöglichkeit der Polymorphie für die Biopharmazie zu prüfen, muß es daher die Aufgabe der Experimentatoren sein, die Versuchsanordnung so zu wählen, daß die physiologischen Bedingungen des Körpers so gut wie möglich nachgeahmt werden. Eine endgültige Analyse kann jedoch erst nach eingehender pharmakologischer und klinischer Prüfung erfolgen. Trotz der dringenden

Notwendigkeit der Versuche am lebenden Objekt findet man in der Literatur nur eine sehr bescheidene Zahl an Arbeiten, die sich in der geforderten Weise mit dem Problem auseinandersetzen. Eine Untersuchung in diesem Sinne ist die von HECHT (143) "Über die biologische Bedeutung der beiden Kristallmodifikationen des Eleudrons (Sulfathiazol)". Hier wurde sowohl die Lösungsgeschwindigkeit im Laborversuch bestimmt, als auch ein biologischer Test durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit möchte ich im zweiten Teil im Abschnitt "Sulfathiazol" noch diskutieren.

Eine umfassende Versuchsanordnung, vom leichter zu übersehenden in-vitro-Versuch bis zu physiologischen und klinischen Studien legen LEVY und Mitarb.(1, 144) ihren Untersuchungen zu Grunde. Die Ausdehnung auf klinische Tests erscheint notwendig, da es viele Anzeichen dafür gibt, daß eine Krankheit zahlreiche gastrointestinale Funktionen stört und sich ein Unterschied zu den physiologischen Bedingungen am Gesunden ergibt.
So führt LEVY aus, daß unter Stress und Aufregung die Acidität der Verdauungssäfte steigen kann, während Läsionen des Dünndarmes den pH-Wert der Intestinalflüssigkeiten zur alkalischen Seite hin verschieben können. Das Fehlen von Magensäure kann einen tiefgreifenden Einfluß auf die Resorption von Arzneimitteln haben, besonders wenn die entsprechende Substanz einen sauren pH-Wert zur raschen Lösung benötigt. Daß bestimmte Arzneimittel, z.B. Pepsin, ein pH-abhängiges Wirkungsoptimum besitzen, ist allgemein bekannt.
In ähnlicher Weise ist die Löslichkeit bzw. Resistenz galenischer Zubereitungen mit Depot-Effekt an ganz bestimmte physiologische Bedingungen gebunden und unter derartigen pathologischen Bedingungen nicht mehr gewährleistet.
Für Arzneistoffe, bei denen die Lösungsgeschwindigkeit den zeitbestimmenden Schritt der therapeutischen Wirkung darstellt, kann die Motilität des Gastrointestinaltraktes und die Schnelligkeit der Passage durch diesen Trakt stark ins Gewicht fallen. Wie LEVY ausführt, sind bis heute praktisch noch keine systematischen Untersuchungen über den Einfluß einer Krankheit und

damit verbundener Faktoren auf derartige Resorptionsverhältnisse durchgeführt worden.

MULLINS und MACEK (145) fanden für zwei Modifikationen des Novobiocins, nämlich eine amorphe und eine kristalline Form, eine gute Übereinstimmung zwischen den physikalischen Löslichkeitseigenschaften und der therapeutischen Wirkung. Die amorphe Form war etwa 1o mal leichter löslich als die kristalline und zeigte deutlich günstigere therapeutische Wirkung.

Bereits 195o wurde ein Patent auf die Herstellungsmethode einer metastabilen Modifikation des Riboflavins erteilt. Es zeigt eine wesentlich erhöhte Löslichkeit und eine weit günstigere therapeutische Wirkung (146).

Eine Untersuchung über Zusammenhänge zwischen Resorption und Polymorphie veröffentlichten jüngst AGUIAR et alt. (147). Sie setzten polymorphe Modifikationen von Chloramphenicolpalmitat ein, die zu hohen Wirkungsunterschieden führten. Als wesentlichen Faktor im Reaktionsablauf nimmt man die Hydrolyse des Esters an, die ihrerseits von der Kristallstruktur des Chloramphenicolpalmitats abhängt und damit eine Funktion der Lösungsgeschwindigkeit darstellt.

Bei der Diskussion über die physikalisch-chemischen Grundlagen der perkutanen Permeation hatte T.HIGUCHI (148) herausgestellt, daß nur die thermodynamisch höchst mögliche Zustandsform eines Wirkstoffes eine maximale Penetrationsgeschwindigkeit erreichen kann.
Eine Anregung zur Untersuchung der Permeationskinetik verschiedener Kristallsysteme erscheint mir noch der Beitrag von SCHULTE (149, 15o) zur Frage der Beeinflussung der Arzneistoffabgabe zu sein. Es werden dabei einige Modelle angeführt, die den physiologischen Bedingungen sehr nahe kommen, und die trotzdem relativ einfach zu handhaben sind.

4. Darstellung polymorpher Modifikationen

Aus dem Vorangehenden ergeben sich nun für die praktische Darstellung polymorpher Modifikationen zahlreiche Möglichkeiten:

4.1 Temperaturänderung

Aus Abb. 1a und 1b (Seite 12) folgt, daß die Änderung der Temperatur die Stabilitätsbereiche verschieben kann. Wird eine bei Raumtemperatur stabile, zu enantiotroper Umwandlung befähigte Substanz II über ihren Umwandlungspunkt hinaus erwärmt, und ist die Umwandlungsgeschwindigkeit nicht zu gering, so wird sie, der Ostwaldschen Stufenregel gehorchend, die für das jetzt erreichte Temperaturintervall energieärmste Kristallstruktur annehmen. Für monotrope Umwandlungen gilt Analoges, nur wird hier der virtuelle Umwandlungspunkt nicht erreicht, sondern die bei Raumtemperatur metastabile Modifikation II beginnt bei F_2 zu schmelzen, aus der Schmelze wiederum kristallisiert die stabile Modifikation I aus.
Wie erwähnt, spielt die Umwandlungsgeschwindigkeit eine große Rolle. Aus kinetischen Gründen nimmt sie mit der Temperatur und mit dem Abstand vom Umwandlungspunkt zu, außerdem ist sie häufig von Katalysatoren abhängig. So erfolgt z.B. die Umwandlung der kubischen Modifikation des Arsen(III)-oxids, Arsenolith, in den monoklinen Claudetit bei 200°C nur in Gegenwart von Wasser (151).

Für dieses Verfahren der Darstellung anderer polymorpher Modifikationen ist entscheidend, daß die umzuwandelnde Substanz lange genug der beabsichtigten Temperaturänderung ausgesetzt ist, damit die Umwandlung vollständig vor sich gehen kann.

4.2 Sublimation

Für die Sublimation gilt allgemein, daß die Bildung instabiler

Formen wegen des höheren Dampfdruckes bei normalem Druck stärker als bei vermindertem begünstigt ist. Für die Größe und Gestalt, sowie für den thermodynamischen Zustand der sublimierten Kristalle sind Temperatur, Dauer der Sublimation und Abstand der zu sublimierenden Substanz von der Auffangfläche, sowie deren Temperatur von Bedeutung. Wesentlich ist die An- oder Abwesenheit von Kristallisationskeimen an der Sublimationsfläche und im umgebenden Raum. Es erscheint logisch, daß man nicht mit dem Entstehen einer instabilen Form rechnen kann, wenn die Auffangfläche mit Kristallstaub der stabilen Modifikation in Berührung gekommen ist. Der Einfluß kann so nachhaltig sein, daß die Keime durch mechanisches Säubern nicht mehr von der Oberfläche entfernt werden können.

4.21 Eigene Untersuchungen und Diskussion

L. und A.KOFLER (68) beschrieben die Gewinnung von zwei Kristallmodifikationen des Morphins mit Hilfe der am Thermomikroskop nach KOFLER durchgeführten Mikrosublimation. Beim Versuch, die Ergebnisse zu wiederholen, entstanden stets mehrere verschiedene Kristallformen nebeneinander. Es gelang mir nicht ein einziges Mal, zwei verschiedene, voneinander getrennte Modifikationen im Halbmikro- oder Makromaßstab herzustellen.
Meistens traten zusätzlich sogn. Kristallisationströpfchen auf, die auch nach längerer Zeit nicht kristallisierten. Wurde die Sublimation über etwa 1o min. hinaus ausgedehnt, so stellten sich sichtbare Zersetzungserscheinungen ein.

Für die Darstellung polymorpher Modifikationen der Barbitursäurederivate ergaben sich entsprechende Schwierigkeiten. Mit der Zahl der auftretenden polymorphen Modifikationen stieg die Schwierigkeit, die entstehenden Sublimate zu identifizieren. Dazu kommt noch, daß ein Teil der sublimierten Kristalle bereits nach kurzer Zeit wieder eine Umwandlung durchmachte.

Da der Erfolg der Sublimation von vielen Faktoren abhängt (siehe oben), ist ihre Reproduzierbarkeit unsicher, besonders

bei Verbindungen, die in zahlreichen polymorphen Modifikationen auftreten. Eine Übertragung der Verhältnisse, wie sie für die Mikrosublimation gelten, ist nicht ohne weiteres auf präparative Maßstäbe möglich.

4.3 Kristallisation aus der Schmelze

Dank der häufig sehr gering ausgeprägten Keimbildungstendenz organischer Schmelzen sind diese in der Regel stark unterkühlbar. Dadurch lassen sich einzelne Stabilitätsbereiche "überspringen", ohne daß es zur Kristallisation kommt.

Für die praktische Darstellung einer instabilen Modifikation ergibt sich daraus die Möglichkeit, daß die unterkühlte Schmelze mit einer Fremdsubstanz geimpft werden kann, die mit der zu erwartenden isomorph ist.
In anderen Fällen erfolgt die Kristallisation metastabiler Modifikationen spontan (Vgl. Seite 14).

Die Methode ist nicht für alle Untersuchungen gleich geeignet, da durch das Schmelzen und Erstarren leicht Zersetzungsvorgänge auftreten. Sie stellt die Methode der Wahl dar für alle Untersuchungen auf dem Objektträger. Für die präparative Anwendung ist sie weniger geeignet, da die gesamte Schmelze in der Regel zu einem einzigen Kristallaggregat erstarrt.

4.4 Kristallisation aus Lösungsmitteln

Die Kristallisation aus bestimmten Lösungsmitteln stellt die heute am meisten gebräuchliche Methode dar, um verschiedene Modifikationen einer chemischen Verbindung zu gewinnen.

Durch Einstellen in ein Wasserbad kann die Kristallisationstemperatur genau reguliert werden, das Wachstum der Kristalle durch die Abkühlungsgeschwindigkeit. Sehr häufig kann dabei

das Auftreten polymorpher Modifikationen durch entstehende Solvate, also durch Einschluß von Lösungsmittel in die Hohlräume zwischen den Gitterbausteinen, vorgetäuscht werden. Solche Solvate lassen sich bekanntlich am Paraffin- oder Silikonölpräparat unter dem Thermomikroskop erkennen, wenn beim Erhitzen die eingeschlossene Flüssigkeit in Form von Gasblasen entweicht. Die Kristallisation ist wesentlich von der Polarität des Lösungsmittels abhängig. NIKOLICS und Mitarb. (152) berichteten über diesbezügliche Untersuchungen, die ich nicht vollständig bestätigen kann. Sie treffen für organische Verbindungen eine Dreiteilung, je nachdem, ob und in welchem Ausmaß das Lösungsmittel einen Einfluß bei der Kristallisation aufweist. Im Widerspruch zu diesen Autoren konnte ich nachweisen, daß für Sulfathiazol sehr wohl das Lösungsmittel einen Einfluß auf die auszukristallisierende Modifikation besitzt. Der Einfluß geringster Zusätze an Wasser zu wasserfreien Lösungsmitteln wurde untersucht und als wesentlich erkannt. Im zweiten Teil dieser Arbeit werde ich im Abschnitt "Sulfathiazol" dieses Problem ausführlich diskutieren.

KATAYAMA (153) stellte α- und β-Chlor-acetamid aus polaren bzw. unpolaren Lösungsmitteln her, STRANSKI et alt. (151) beschrieben den Einfluß von Säuren bzw. Basen auf die Kristallisation der verschiedenen Arsen(III)-oxid-Modifikationen.

Auch für die Kristallisation aus Lösungsmitteln spielt die Isomorphie in Form von Impfkristallen und Verunreinigungen eine Rolle (39, 98).

4.5 Ausfällen aus Lösungsmitteln

Nach einem US-Patent (146) entsteht beim Ausfällen von Riboflavin aus alkalischer Lösung durch Säurezusatz eine Kristallmodifikation, die sich durch wesentlich erhöhte Löslichkeit und

therapeutische Wirksamkeit auszeichnet.
Ich habe versucht, das Verfahren auf Barbitursäurederivate zu übertragen, jedoch ohne Erfolg, da die entstehenden Produkte nicht exakt einer bestimmten Modifikation zuzuordnen waren (Vgl. zweiter Teil, Abschnitt "Barbitursäurederivate").
Bekanntlich zeigen Substanzen, die durch Ausfällen gewonnen werden, häufig veränderte Eigenschaften, die auf Korngrößeneffekte zurückzuführen sind, wie z.B. Sulfur depuratum und Sulfur praecipitatum DAB 6, sowie rotes und gelbes Quecksilberoxid. Wie bereits auf Seite 26 ausgeführt wurde, muß der Korngrößeneffekt für die Betrachtung der Lösungsgeschwindigkeit polymorpher Modifikationen ausgeschlossen werden. Dazu kommt die allgemeine Erfahrung, daß Stoffe, die durch Fällung erzeugt werden, unter bestimmten Bedingungen im a m o r p h e n Zustand ausfallen können, der ebenfalls per definitionem aus der Betrachtung der Polymorphie ausgeschlossen werden muß.

4.6 Druckanwendung

Dieses Verfahren eignet sich m.E. am wenigsten, um präparativ eingesetzt zu werden. Wie ich bereits ausführte, sind die zur gezielten Umwandlung erforderlichen Drücke sehr hoch (44, 47, 67, 112, 154).

Vielmehr fällt die Umwandlung von Kristallmodifikationen unter Druck bei zahlreichen Arbeiten als äußerst unangenehme Begleiterscheinung ins Gewicht. Sie stört bei der Herstellung von Tabletten (155), oder tritt schon bei der Verreibung von Kristallen im Mörser auf.

Als wesentliches Moment für alle Darstellungsmethoden polymorpher Modifikationen gilt, ein möglichst reines und homogenes Kristallisat zu erhalten. Einmal verfälschen größere Anteile anderer Modifikationen die zu messenden Eigenschaften, zum anderen genügen ja schon geringste Mengen eines anderen Kristalles,

um eine Umwandlung einzuleiten, wenn nur die Umwandlungsgeschwindigkeit groß genug ist und das System Energie abgeben kann.

5. Stabilisierung und Stabilität metastabiler Zustände

Wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, handelt es sich bei der Herstellung metastabiler Zustände um ein Verfahren, bei dem man ein thermodynamisch stabiles System mit Hilfe eines "Kunstkniffes" in ein instabiles überführt, ohne daß die dabei zugeführte Energie sofort wieder frei wird (metastabiler Zustand).
Allgemein gilt, daß mit der Höhe der Energiestufe auch die Instabilität und damit die Tendenz zur Rück-Umwandlung zunimmt.
Daraus ergibt sich für die Praxis eine ganz einfache Beziehung: Je energiereicher ein Arzneistoff verarbeitet wird, umso eher muß man damit rechnen, daß er bereits bei der Verarbeitung oder Lagerung durch Wechselwirkungen mit anderen Stoffen oder Energieprinzipien den stabilen Zustand annimmt. Für die Herstellung von Suspensionen und Emulsionen ergibt sich damit das Problem des unkontrollierten Kristallwachstums, bei Tabletten können Nachhärteerscheinungen, Rißbildungen und Deckeln auftreten (156) und bei Salben feinst zerriebene oder gelöste Wirkstoffe auskristallisieren. Für alle galenischen Zubereitungen ist eine derartige Modifikationsumwandlung mit einem Verlust der therapeutischen Wirksamkeit verbunden. Die erhöhte chemische Empfindlichkeit kann unter Einwirkung von Wasserdampf, Sauerstoff oder Bestrahlung leichter zu Reaktionen führen (157, 158).

Wie wir jedoch gesehen haben, ist die Umwandlungsgeschwindigkeit der metastabilen in die stabile Modifikation nicht allein von der Höhe der Energiestufe, sondern noch von zahlreichen anderen Faktoren abhängig, von denen einige substanzspezifisch sind. Der andere Teil dieser Faktoren jedoch ist von außen zu beeinflussen:

Bei der Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit polymorpher

Modifikationen des Sulfathiazols hatte W.I. HIGUCHI (119) im Lösungsmittelgemisch Wasser/Äthanol (4o+6o) für die metastabile Modifikation eine beginnende Umkristallisation nach etwa 6o sec. nachgewiesen. Nach Zusatz von o,1% Gelatine zum Lösungsmittel war dieser Effekt nicht mehr festzustellen, d.h. die Lösungsgeschwindigkeitskurve verlief über den gesamten Meßbereich (2oo sec.) im Menge/Zeit-Diagramm als Gerade. Für die stabile Form hatte sich vor und nach Zusatz der Gelatine keine Änderung ergeben.

MULLINS und MACEK (145) hatten schon früher (196o) den Einfluß galenischer Hilfsstoffe auf die Modifikationsumwandlung des Novobiocins untersucht und dabei gefunden, daß Stoffe wie Benzalkoniumchlorid, Polyäthylenglykolsorbitanester, Polyäthylenglykolester und Lecithin die Umkristallisation beschleunigen, Stoffe wie Dextran, Stärke, Gelatine, Carboxymethylzellulose, Traganth, Kasein und Bentonit geringe Stabilisierungseigenschaften aufweisen und Stoffe wie Methylzellulose, Polyvinylpyrrolidon, Natriumalginate, Zellulose-acetat-phtalat und Propylenglykol stark stabilisierend wirken.

In diesem Zusammenhang möchte ich noch einmal auf die bereits erwähnte Untersuchung von TAYLOR und WURSTER (14o) verweisen, wo ein Zusatz eines oberflächenaktiven Stoffes (Natriumlaurylsulfat o,1%) die Stabilität der instabilen Modifikation bzw. ihre hohe Löslichkeit stark herabgesetzt hat.

KUHNERT-BRANDSTÄTTER und MARTINEK (34) berichteten, daß sie bei Löslichkeitsversuchen des Sulfathiazols in Glasgefäßen eine rasche Umwandlung beobachtet hätten, nicht dagegen in Polyäthylengefäßen.

Zu ähnlichen Untersuchungsergebnissen gelangte ZOLL (159): Für die Umwandlungsgeschwindigkeit der Arsen(III)-oxidmodifikation Arsenolith in Claudetit ist die Glasart des Reaktionsgefäßes von großer Bedeutung. In Jenaer Glas, Duran- oder Quarzglas ist die Umwandlungsgeschwindigkeit äußerst gering, Claudetitkristalle bilden sich nur auf den Arsenolithkristallen. Ganz andere Verhältnisse sind in Thüringer Glas zu beobachten: Hier

beginnt offenbar die Umwandlung an der Glasoberfläche und geht von dort in den Bodenkörper hinein. (Die verschiedenen Glassorten unterscheiden sich chemisch. Thüringer Glas enthält sehr viel mehr Alkali und CaO, Jenaer Glas dagegen reichlich B_2O_3. Der SiO_2- und Al_2O_3-Gehalt ist annähernd gleich. Es wird angenommen, daß bei Einwirkung von Wasser oder Wasserdampf Lösungen mit verschiedenem pH-Wert entstehen, die einen Einfluß auf die Umwandlung ausüben)
Der Einfluß des saureren Jenaer Glases wird ausdrücklich als hemmend bezeichnet (159).

6. Nachweis polymorpher Modifikationen

Den Nachweis polymorpher Modifikationen kann man prinzipiell an Hand aller physikalisch-chemischen Unterschiede führen, der Übersicht halber seien sie an dieser Stelle noch einmal aufgeführt und auf einige Sonderfälle hingewiesen.

6.1 Kristalloptische Verfahren

Sie bilden naturgemäß den größten Anteil der Nachweismethoden. Für die thermomikroskopische Untersuchung hat sich die Methode nach KOFLER (3o) durchgesetzt. Eine zusätzliche Erleichterung bildet das Arbeiten mit polarisiertem Licht, weil sich damit geringste Strukturänderungen im Wechsel des Farbtons oder der Intensität bemerkbar machen.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen liegen von HAMM und VAN NORMAN (16o) vor.
Spektralanalytische Methoden sind heute aus der Polymorphieforschung nicht mehr wegzudenken. Für die Infrarot- (77, 161, 162) und Röntgenspektralanalyse (58, 94, 163, 164, 165) verweise ich auf meine Ausführungen über die Kristallstruktur (Seite 19) und über die Analytik (Seite 6).

6.2 Andere Verfahren

CINI et alt. (166) führen die magnetische Anisotropie, RAVICH (99) die Wärmeleitfähigkeitsmessung, REUBKE und MOLLICA (167) und GUILLORY (168) die Kalorimetrie, sowie RAVIN und T.HIGUCHI (169) die Messung der Oberflächenspannung an Fetten als Methode zur Untersuchung der Polymorphie an.

Auf RETTGERS (17o) geht eine etwas problematische chemische Reaktion zurück, die eine Unterscheidung von gelöstem Arsenikglas und Arsenolith ermöglicht. Sie soll im zweiten Teil im Abschnitt "Arsen(III)-oxid" noch besprochen werden.

7. Überleitung zum speziellen und experimentellen Teil

Im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit habe ich gezeigt, daß sich die Polymorphie in zahlreichen physikalisch-chemischen Eigenschaften widerspiegelt, die für die Pharmazie von mehr oder weniger großer Bedeutung sind.

Von größtem Interesse für unser Fach ist dabei die Frage nach dem Einfluß der Polymorphie auf Stabilität und therapeutische Wirkung. Von der Theorie her ist ein solcher Einfluß zu erwarten. Die experimentellen Untersuchungen haben jedoch nur einen geringen und z.T. widersprüchlichen Niederschlag in der Literatur gefunden.

Ich habe mir deshalb die Aufgabe gestellt zu prüfen, wie sich die Polymorphie bei einzelnen Substanzen bemerkbar macht, welche praktischen Möglichkeiten sich daraus ergeben und wodurch die Widersprüche in der Literatur erklärt werden können.

Im zweiten Teil meiner Arbeit werde ich deshalb an 4 speziellen, arzneilich verwendeten Stoffen oder Stoffgruppen durch

eigene experimentelle Untersuchungen die praktische Bedeutung der Polymorphie aufzeigen und die Literaturangaben diskutieren.
Im einzelnen werde ich die Darstellbarkeit, die Stabilität, den Nachweis, das Verhalten im festen und gelösten Zustand und die eventuell auftretende unterschiedliche therapeutische Wirkung untersuchen.

Teil II

Spezieller und experimenteller Teil

1. Acetamid

1.1 Allgemeines

Acetamid, C_2H_5NO, kommt in zwei polymorphen Modifikationen vor. Die Handelsware stellt die stabile Modifikation I dar, sie fällt in Form trigonaler Kristalle (Fp. 81,5 °C) aus Alkohol-Äther-Mischungen an (171, 172).

Die instabile Modifikation II erhält man durch spontanes Abkühlen des geschmolzenen Acetamids. Aus der unterkühlten Schmelze kristallisieren zwischen 40 °C und 50°C rhombische Kristalle in Form feiner, langer Nadeln (Fp. 71,1 °C). Anfangs durchsichtig und klar, werden sie alsbald trübe und zerbrechlich (172).
Diese Angaben konnten in eigenen Untersuchungen bestätigt werden.

1.2 Eigene Untersuchungen

Zur Herstellung von Einzelkristallen werden ca. 5g Acetamid in einer Abdampfschale auf der Sparflamme vorsichtig geschmolzen und auf einer Holzunterlage etwa 1-2 min. abgekühlt. Sodann impft man mit einer eisgekühlten Präpariernadel die Oberfläche der Schmelze; bei den richtigen Temperaturverhältnissen wächst an der Spitze der Nadel ein Büschel von spitzen langen Kristallnadeln, häufig auch ein Einzelkristall. Er wird aus der Schmelze gezogen, bevor eine Verwachsung mit den vom Glasrand her wachsenden Kristallen möglich ist.
Manchmal gelingt es dabei, die Einzelkristalle über kurze Zeit beständig zu halten. Bei mechanischer Berührung aber erfolgt eine von der Berührungsstelle ausgehende, durch den gesamten Kristall fortschreitende Umlagerung zur stabilen Modifikation

(durch Schmelzpunkt nachgewiesen), die an Hand einer rasch fortschreitenden Trübung des Kristalls verfolgt werden kann.

1.3 Diskussion

Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu denen von MÜLLER (173), der schreibt: "das spontane Umwandlungsvermögen der instabilen Form in die stabile ist zwischen Zimmertemperatur und Schmelzpunkt praktisch Null und zeigt ein Maximum bei -6o °C".

Auf Grund der äußerst geringen Stabilität der metastabilen Phase stellt Acetamid keine Substanz dar, die zu anwendungstechnischen Untersuchungen der Polymorphie geeignet wäre. Das Auftreten der Polymorphie kann hier keine Bedeutung für die therapeutische Wirkung haben.

2. Einige Derivate der Barbitursäure

2.1 Allgemeines

Nach Angaben von KUHNERT-BRANDSTÄTTER und MARTINEK (34) wurden bis heute 38 arzneilich verwendete Barbitursäurederivate thermomikroskopisch untersucht und 63% davon als polymorph erkannt. Bei 11% der untersuchten Substanzen stellt die Handelsform eine metastabile Modifikation dar.

Wie schon im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit erwähnt wurde, geht die Entdeckung der meisten Polymorphiefälle auf analytische Untersuchungen zurück. Der Weiterentwicklung der thermomikroskopischen Analyse nach KOFLER verdanken wir deshalb die sehr exakte Kenntnis der äußerst komplizierten Umwandlungserscheinungen der Barbitursäurederivate (69, 79, 174-181

Die Barbiturate bilden nämlich unter den Arzneimittelgruppen einen gewissen Extremfall: Keine andere Stoffgruppe hat so viele Substanzen aufzuweisen, die jeweils in derart zahlreichen Modifikationen auftreten, wie diese. Nach der Untersuchung von KUHNERT-BRANDSTÄTTER und AEPKERS (74) sind von Phenobarbital 11, von Heptabarbital 8, sowie von Barbital und drei weiteren Derivaten je 6 Modifikationen bekannt, um nur die formenreichsten zu nennen.

Es ist verständlich, daß sich daraus besondere Schwierigkeiten für die Analyse ergeben. WILLIAMS (182) schlägt dazu vor, die Proben, die zur Aufnahme von Röntgenspektren vorgesehen sind, erst aus Äther umzukristallisieren, um Irrtümer durch das Auftreten polymorpher Modifikationen zu verhindern.
CLEVERLEY (75) setzte alle Proben den gleichen Temperaturbedingungen aus, ehe er unter Zusatz von KBr Presslinge für die IR-Spektralanalyse bereitete.
CLEVERLEY und WILLIAMS (161) wiesen ausdrücklich darauf hin, daß Unterschiede im IR-Spektrum nicht durch das Pressen bzw. durch die Gegenwart von KBr verursacht werden, sondern durch das vorausgehende feine Zerreiben im Mörser. HUANG (94, 165) konnte für einige Barbiturate die Debye-Scherrer-Diagramme verschiedener Modifikationen aufzeichnen, die deutliche Unterschiede aufweisen.
Eine vergleichende Untersuchung zwischen IR- und Röntgenspektrum verschiedener Modifikationen einiger Barbiturate durch CLEVERLEY und WILLIAMS (111) führte zwar zu der Erkenntnis, daß in IR- und Röntgenspektren Ähnlichkeiten auftreten, daß über eine Beziehung zwischen dem Auftreten der Polymorphie und der Molekül-Struktur jedoch nichts ausgesagt werden kann.

2.2 Eigene Untersuchungen

Für die hochpolymorphen Barbiturate besteht die Hauptschwierigkeit in der isolierten Darstellung der einzelnen Kristallformen in größeren Mengen und ihre Zuordnung zu einem definierten Sta-

bilitätsbereich.
Aus der Schmelze von Phenobarbital, aus ätherischer Lösung und durch Verdunstenlassen einer Lösung in Chloroform konnte ich zwar verschiedene Modifikationen darstellen, aber sie erwiesen sich nicht als homogen.
Da beim plötzlichen Auskristallisieren der unterkühlten Schmelze des Phenobarbitals die gesamte Substanz zu einem einzigen Aggregat erstarrte, versuchte ich, die Schmelze auf großen, vorgekühlten Glasplatten auszugießen. Ich erhielt zwar kleinere, abgeteilte Partikel, die sich jedoch in Bezug auf ihre Modifikation als ungleich erwiesen. Die thermischen Bedingungen sind in diesem Falle nicht zu überblicken und nur schlecht zu definieren.
Bei der Zerkleinerung der groben Partikel trat eine mit dem Auge verfolgbare Umwandlung ein. Für eine exakte kinetische Untersuchung erschienen mir deshalb die auf diese Weise hergestellten Modifikationen nicht geeignet.
Durch Umkristallisieren aus absolutem n-Propanol erhielt ich die Modifikation II mit Fp. 174 °C, die auch in der Handelsware vorliegt.

2.3 Untersuchungen anderer Autoren

Von ERIKSSON (183) liegt eine Untersuchung über die unterschiedliche Löslichkeit polymorpher Modifikationen des Phenobarbitals in Wasser und Äthanol/Wasser-Gemischen vor.
Obwohl dabei auf die Oberfläche bzw. Korngröße keinerlei Rücksicht genommen wird und eine der drei untersuchten Modifikationen durch Ausfällen aus einer wässerigen Lösung von Phenobarbital-Natrium mit Salzsäure gewonnen wird (besonders feine Verteilung), ergeben sich für die Löslichkeit in Wasser von 2o °C nach einer Stunde Konzentrationsunterschiede von 15-25%, nach zwei Stunden von 15% und nach 24 Stunden von o%. Die Bodenkörper hatten sich im Laufe der Zeit umgewandelt.
Leider fehlen die für therapeutische Untersuchungen so wichti-

gen quantitativen Bestimmungen innerhalb der ersten Stunde, oder sie sind nur vereinzelt vorhanden, so daß kein Vergleich gezogen werden kann.

2.4 Diskussion

Die zur Verfügung stehenden Werte lassen darauf schließen, daß ein, wenn auch geringer, Unterschied in der Lösungsgeschwindigkeit auftritt. Für die Wirkung eines Schlafmittels könnte er u.U. groß genug sein, um sich nach der Einnahme bemerkbar zu machen.
Man wird versuchen müssen, nicht irgendwelche Modifikationen eines Barbitursäurederivates zu testen, sondern nach Möglichkeit diejenigen, die den größten Unterschied im Schmelzpunkt und damit im Energieinhalt aufweisen.

Aus den Ergebnissen der eigenen Versuche ist zu folgern, daß Barbiturate, die in allzu vielen Modifikationen auftreten und allzu leicht umgewandelt werden, für systematische Untersuchungen nicht geeignet sind. Die Darstellung der einzelnen Modifikationen muß reproduzierbar sein, die verschiedenen Modifikationen selbst müssen sich einwandfrei zuordnen lassen.

Für weitere Untersuchungen in diesem Sinne halte ich deshalb Barbiturate für geeignet, die sich durch eine geringe Zahl von Modifikationen auszeichnen.
Aus den bereits erörterten Gründen darf man sich dabei aber nicht auf reine Reagenzglasuntersuchungen beschränken, sondern man muß versuchen, die Bestätigung im Tierexperiment zu erhalten.

3. Sulfathiazol

2-Sulfanilamido-thiazol
$C_9H_9N_3O_2S_2$, MG = 255,32

3.1 Allgemeines

Sulfathiazol stellt eine dimorphe Verbindung dar, deren Modifikation II bei Raumtemperatur stabil ist und gewöhnlich als Handelsware vorliegt (34).

3.11 Eigene Untersuchungen

Prismatische Nadeln mit dem Schmelzpunkt 201-202,5 °C bilden Modifikation I, hexagonale Prismen mit dem Schmelzpunkt 174-175 °C Modifikation II (Thermomikroskop nach KOFLER, korrigiert).
Es handelt sich nicht um Solvate, sondern um echte polymorphe Modifikationen, wie die quantitative N- und S-Analyse sowie die Bestimmung des Molekulargewichtes (gemessen in Aceton) in den üblichen Fehlergrenzen ergab:

	%N	%S	MG
Sulfathiazol I gef.	16,67	25,49	262
Sulfathiazol II gef.	16,83	25,33	263
Sulfathiazol ber.	16,43	25,11	255,32

Ein Trocknungsverlust (110 °C, Gewichtskonstanz) war nicht feststellbar.

Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit den Untersuchungen von GROVE und KELNAN (184), auf die ich in Bezug auf optische und kristallographische Daten verweise.

Die Unterscheidung der beiden Modifikationen führte ich an Hand des mikroskopischen Bildes, des Schmelzpunktes auf der Heizbank nach KOFLER und mit Hilfe der IR-Spektren (siehe unten) durch.

3.2 Darstellung

3.21 Eigene Untersuchungen

Die bei Raumtemperatur stabile Modifikation II entsteht beim Auskristallisieren aus Wasser, Methanol und Äthanol spontan. Aus i- und n-Propanol entsteht bei langsamem Abkühlen erst Modifikation I in Form feiner Nadeln, die sich aber bei weiterem Abkühlen in die hexagonalen Schuppen der Modifikation II umlagern.

Daraus folgt die Verwendung von höhersiedenden Lösungsmitteln zur Darstellung der Modifikation I unter Abbruch der Kristallisation bei etwa 1oo °C (indem man das Kristallisationsgefäß auf ein Dampfbad stellt). Der Umwandlungspunkt der Modifikation I in II muß demnach knapp unter 1oo °C liegen.
Als geeignet haben sich i- und n-Propanol, sowie i-Butanol erwiesen.

Bei Verwendung von absolutem n-Propanol entsteht auf jeden Fall die Modifikation I, gleich, ob die Kristallisation bei 1oo °C, bei Raumtemperatur oder im Eisschrank abgebrochen wird.

Bei langsamem Erhitzen der Modifikation II zeigen sich bei 14o-15o °C z.T. Umwandlungserscheinungen, nicht umgewandelte Kristalle schmelzen bei 174-175 °C und erstarren dann wieder, wenn sie mit umgewandelten Kristallen in Berührung kommen, oder wenn man die Schmelze einige Minuten sich selbst überläßt. Auch das ist eine Möglichkeit der Darstellung der Modifikation I.

3.22 Diskussion

Diese Ergebnisse stimmen mit den von GROVE und KEENAN (184) und MILOSOVICH (24) angegebenen überein, nicht dagegen mit denen von NIKOLICS et alt. (152), die Sulfathiazol zu einer Gruppe organischer Arzneistoffe zählen, bei denen sowohl die Kristallisationsart als auch das Lösungsmittel keinerlei Einfluß auf die Gestalt und Struktur des entstehenden Kristallisates ausüben.
Aus dem oben Gesagten geht aber eindeutig hervor, welche Bedeutung die Temperatur, bei der die Kristallisation gestoppt wird, für die entstehende Kristallmodifikation besitzt. Darüberhinaus ist der Einfluß absoluter Lösungsmittel bemerkenswert. Ich führe diesen Effekt auf das Fehlen von Wasser zurück, das in den nicht absoluten Lösungsmitteln bei Unterschreiten des Umwandlungspunktes auf Grund seiner hohen Dielektrizitätskonstanten für die entstehende Modifikation verantwortlich zu sein scheint.

3.3 Eigenschaften

3.31 Umwandlungspunkt

In Übereinstimmung damit konnte MILOSOVICH (24) aus Löslichkeitskurven den Umwandlungspunkt des enantiotropen Gleichgewichtes bei 94,5 $\pm$ 2,7 °C festlegen. Er belegt das Ergebnis damit, daß in einem Glycerinpräparat unter dem Thermomikroskop bei 9o °C die Modifikation II auf Kosten von I wächst, bei 1oo °C jedoch Modifikation I auf Kosten von II.

3.32 Umwandlungsgeschwindigkeit

MASUI (185) beobachtete ab 7o°C eine Umwandlung von II in I. Das steht nicht nur im Widerspruch zu meinen eigenen Unter-

suchungen über die Umwandlungsgeschwindigkeit (siehe unten), sondern würde auch bedeuten, daß der Umwandlungspunkt tiefer liegt als von MILOSOVICH (24) angegeben.

3.321 Eigene Untersuchungen

Die Umwandlungsgeschwindigkeit ist bei Raumtemperatur praktisch Null, auch bei erhöhten Temperaturen (bis 8o °C) konnte ich an trocken aufbewahrten Kristallen keine Umwandlung der Modifikation I in II feststellen (Beobachtungszeit 4 Wochen). Bei Temperaturen ab 14o°C tritt deutlich Umlagerung von II in I auf.

Zu Ausführungen über die Umwandlungsgeschwindigkeit in Lösungen und Suspensionen verweise ich auf Ziffer 3.35.

3.33 Stabilität bei mechanischer Bearbeitung

3.331 Eigene Untersuchungen

Die beiden Modifikationen sind in trockenem Zustand über lange Zeit haltbar (Beobachtungszeit 2 Jahre).
Ein maschineller Mahlvorgang (Pulverisette, Typ 2o1, Herst.: A.FRITSCH, Idar-Oberstein), der sich über 2o min. erstreckt und mit einer nicht näher bestimmten Temperaturerhöhung (Reibungswärme) verbunden ist, verursacht keine Umwandlung.
Ein orientierender Versuch über die Pressfähigkeit beider Modifikationen in grob kristalliner Form und als fein gemahlenes Pulver ergab, daß unter üblichen Druckbedingungen keine Umwandlung auftritt. Ein gravierender Unterschied der einzelnen polymorphen Modifikationen untereinander war ebenfalls nicht festzustellen.
Ohne vorausgehende Granulierung und ohne Zusatz von Hilfsstoffen erzielte ich unter Verwendung einer Handhebelpresse (Typ HP "BETEMA"-Maschinenfabrik, Berlin-Neukölln) im einzelnen folgende Ergebnisse:

Weder Modifikation I noch II ergaben in grob kristallinem Zustand Tabletten mit erforderlicher Mindesthärte. Durch das Fehlen jeglicher Gleit- und Formentrennmittel bedingt, war die aufzuwendende Ausstoßkraft sehr groß, die Tabletten neigten zum Deckeln.
Die gemahlenen Formen der beiden Modifikationen (Korngröße ca. 1oo Mikron) ließen sich unter den annähernd gleichen Druckbedingungen zu sehr harten Tabletten verpressen, ein Deckeln trat dabei nicht auf. Ein Zusatz von 3% Talkum + Magnesiumstearat (9+1) reduzierte die aufzuwendende Ausstoßkraft auf das normale Maß. Es hatte den Anschein, als besäßen die Tabletten (3oo mg, 1o mm ∅) aus Modifikation I eine etwas größere Härte (9 kg gegenüber 7 kg, gemessen mit ERWEKA-Tablettenbruchfestigkeitstester Typ TBT), eine Prüfung auf Signifikanz habe ich jedoch mangels Masse nicht durchgeführt.

3.34 Spektren

3.341 Eigene Untersuchungen

Die UV-, NMR- und IR-Spektren wurden untersucht und auftretende Unterschiede diskutiert:

3.3411 UV-Spektren

Die UV-Spektren, gemessen in Methanol, wurden mit dem Spektralphotometer PMQ II der Firma ZEISS aufgenommen. Sie erscheinen für beide Modifikationen identisch.

3.3412 NMR-Spektren

Die NMR-Spektren, gemessen in deuteriertem Aceton, wurden mit dem Kernresonanzspektrometer A-6oA der Firma VARIAN aufgenommen. Sie erscheinen für beide Modifikationen identisch.

3.3413 IR-Spektren

Die IR-Spektren, gemessen in KBr, wurden mit dem Infrarot-Spektralphotometer Mod. 21 der Firma PERKIN-ELMER aufgenommen. Die IR-Spektren der beiden Modifikationen sind nicht identisch (Abb. 6 und 7). Deutliche Unterschiede sind vor allem im NH-Bereich festzustellen:

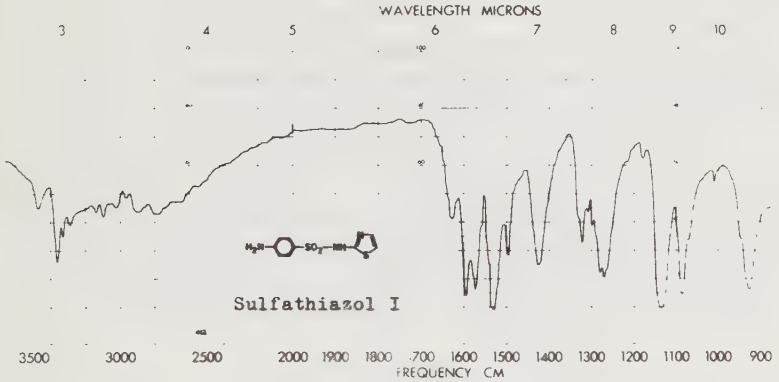

Abb. 6: IR-Spektrum Sulfathiazol, Modifikation I

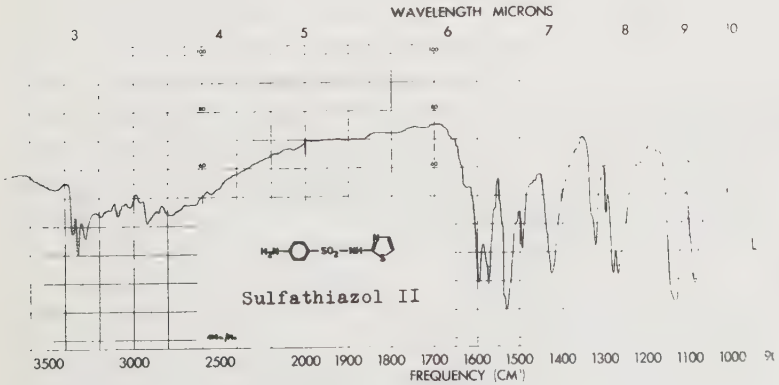

Abb. 7: IR-Spektrum Sulfathiazol, Modifikation II

Im Spektrum I (Abb. 6, Modifikation I) treten bei 3470 und 3360 K zwei deutliche Peaks auf, sie sind der NH-Valenzschwingung primärer Amine zuzuordnen (186).
Im Spektrum II (Abb. 7, Modifikation II) sind diese Banden zu niedrigerer Frequenz verschoben und weniger intensiv ausgebildet. Die auftretende Valenzschwingung sekundärer Amine (3195 K) ist bei I zu niedrigerer Frequenz verschoben (3140 K). Im Spektrum I ist die NH_2-Deformationsschwingung bei 1625 K stark ausgebildet, in II zur Schulter reduziert. Der in I bei 1308 auftretende Peak fehlt in II. Im Spektrum II deuten die kleinen Veränderungen an der NH-Valenzschwingungsbande der sekundären Amine auf intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen hin (187), die Tendenz, mit einem Lösungsmittel H-Brücken auszubilden, mag deshalb verringert sein.
Dies könnte vielleicht eine Erklärung für die erhöhte Löslichkeit der Modifikation I darstellen.

3.35 Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

Wie bereits im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit erwähnt, wurden von einigen Autoren Versuche über die Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit des Sulfathiazols durchgeführt.

MILOSOVICH (24) und W.I. HIGUCHI (119) schrieben dabei, daß die Umwandlung in Wasser so rasch erfolgt, daß ein Diagramm der instabilen Modifikation I nicht aufgenommen werden kann. FUNDT-BRANDSTÄTTER und MARTINEK (34) gingen der Schwierigkeit damit aus dem Weg, daß sie für die Löslichkeitsversuche Polyäthylengefäße verwendeten. Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß noch nach 3-stündigem Rühren ein hoher Unterschied in der Löslichkeit auftrat (Tab. 1), also eine Umwandlung nicht stattgefunden hatte.
Von der Identität der Bodenkörper haben sich die Autoren jeweils nach "Gleichgewichtseinstellung" durch thermomikroskopische Untersuchungen überzeugt.

Temperatur in °C	2o	3o	4o	5o	6o	7o
Relativer Löslichkeits-unterschied	8o%	72%	64%	56%	38%	18%

Tab. 1:
Relativer Löslichkeitsunterschied von Sulfathiazol I und II in Wasser in Abhängigkeit von der Temperatur, nach 3 Stunden (nach KUHNERT-BRANDSTATTER und MARTINEK (34)).

Demach wäre die Umwandlungsgeschwindigkeit maßgeblich von der Natur des Gefäßes abhängig. Ein ähnlicher Fall ist bei der Umwandlung von Arsenolith in Claudetit bekannt (159) und wurde bereits auf Seite 42 erwähnt.

3.351 Eigene Untersuchungen zur Umwandlung des Sulfathiazols in Suspensionen

Ich fand, daß die Umwandlung des Sulfathiazols der Modifikation I in die Modifikation II bei Raumtemperatur in Glas- und Polyäthylengefäßen gleich schnell vor sich geht und die Umwandlungsgeschwindigkeit von der Art des Lösungsmittels abhängt. In n-Propanol (7o%) und in Wasser suspendiert, zeigten die Kristalle des Bodenkörpers nach 6 Stunden zwar noch ihre ursprüngliche Form, unter dem Mikroskop war jedoch zu erkennen, daß sie dicht von Kristalliten der Modifikation II überzogen waren. In absolutem n-Propanol war dieser Effekt erst nach mehreren Tagen festzustellen.

Dabei machte ich die Beobachtung, daß die Ansätze, die mit n-Propanol bereitet waren, nach etwa 6 Stunden eine leichte Verfärbung zeigten, die sich im Laufe der Zeit stark vertiefte, während die mit reinem Wasser bereiteten auch nach mehreren

Wochen noch klar und farblos waren.
Die Gefäße standen im normalen Tageslicht, ein Unterschied zwischen Glas- und Kunststoffgefäß trat nicht auf.

3.4 Diskussion der Ergebnisse

Aus Tab. 1 ist zu ersehen, daß die Löslichkeiten der beiden Modifikationen einen recht erheblichen Unterschied aufweisen. Diese Werte wurden nach 3-stündigem Rühren erhalten, eine Zeit, nach der die Autoren "Gleichgewichtseinstellung" annahmen. Gemeint ist damit wohl die Gleichgewichtseinstellung zwischen der gelösten und der festen Phase des stabilen bzw. metastabilen Bodenkörpers. Da - wie im allgemeinen Teil schon ausgeführt - die gelöste Phase der metastabilen Form jedoch nur mit dem m e t a s t a b i l e n Bodenkörper im Gleichgewicht ist, also nur eine Sättigung gegenüber der metastabilen Modifikation aufweist, gegenüber der s t a b i l e n jedoch eine bedeutende Übersättigung vorliegt, ist das gesamte Problem nur eine Frage der Stabilität der gelösten metastabilen Modifikation.
Aus den Angaben ist zu entnehmen, daß sie mindestens über 3 Stunden gewahrt bleibt, eine weitergehende Beobachtung wurde nicht berichtet.
Das erwähnte "Gleichgewicht" stellt also nur ein vorübergehendes Gleichgewicht dar, dessen Zeitabhängigkeit nicht exakt bekannt ist. Für die Verwendbarkeit der erhöhten Löslichkeit metastabiler Modifikationen zur Herstellung von Arzneipräparaten an sich schwer löslicher Arzneistoffe ist die Kenntnis dieser Zeitabhängigkeit aber Voraussetzung.

Nach MILOSOVICH (24) und W.I. HIGUCHI (119) tritt - wie berichtet - die hohe Umwandlungsgeschwindigkeit bei Sulfathiazol in Wasser so stark in Erscheinung, daß eine Messung der unterschiedlichen Lösungsgeschwindigkeit nicht durchgeführt werden kann. In anderen Lösungsmitteln, z.B. Butan-2-ol,

n-Propanol, Äthanol und Äthanol/Hexan (119) treten sehr wohl Unterschiede in der Auflösungskinetik in Erscheinung, bei Äthanol und Äthanol/Hexan zeichnet sich aber bereits nach ca. 4o bzw. 6o sec. eine Umwandlung ab.

In Übereinstimmung damit berichtete HECHT (143) schon 1942 "über die biologische Bedeutung der beiden Kristallmodifikationen des Eleudrons (Sulfathiazol)": Bei der Untersuchung der Lösungsgeschwindigkeit betrug die Abweichung der beiden Modifikationen in Wasser von 37 ^{o}C nach 2 min. weniger als 2%. Auch die Ausdehnung dieser Untersuchung auf eine pharmakologische Prüfung am Menschen ergab keine abweichenden Ergebnisse: Aus Abb. 3 der zitierten Arbeit ist deutlich zu ersehen, daß die Werte der beiden Modifikationen im Bereich der individuellen Schwankung streuen.

Die Anwendung verschiedener polymorpher Modifikationen des Sulfathiazols ist also ohne Folgen für den therapeutischen Effekt der Substanz. Auch in Bezug auf die Stabilität sind die beiden Modifikationen nicht unterschiedlich zu bewerten.

4. Arsen(III)-oxid

Der Grund, warum gerade Arsen(III)-oxid als Modellsubstanz für die Untersuchung des Polymorphie-Effektes mit herangezogen wurde, liegt darin, daß es durch seine außergewöhnlichen Eigenschaften herausragt und in der Literatur (159) als Stoff beschrieben ist, dessen beide polymorphe Modifikationen einen deutlichen chemischen Unterschied aufweisen, wenn sie in gelöster Form vorliegen.

Die Überprüfung, inwieweit diese letztgenannte Eigenschaft für die Pharmazie von Bedeutung sein kann, stellt den Schwerpunkt dieses Abschnitts vorliegender Arbeit dar.

Arsen(III)-oxid existiert bei Raumtemperatur in einer amorphen ("Arsenglas") und zwei kristallinen Modifikationen, Arsenolith und Claudetit.
Bei der Züchtung von künstlichem Claudetit wurde von BECKER (188) noch eine weitere kristalline Modifikation, Claudetit II, erhalten. Ihre Bildungshäufigkeit ist bei Temperaturen unter 180 °C praktisch Null, oberhalb dieser Temperatur lagert sie sich monotrop in Claudetit I um. Für die vorliegende Studie ist sie deshalb ohne Bedeutung. Auch die amorphe Form, das Arsenglas, soll nicht Gegenstand dieser Untersuchungen sein.

4.1 Darstellung

Arsenolith entsteht bei der Sublimation von Arsen(III)-oxid bei Temperaturen ab 135 °C, oder beim Umkristallisieren aus wässerigen neutralen oder sauren Lösungen, Nitrobenzol oder Silikonöl in Form regelmäßiger Oktaeder.
Wie ich feststellte, fällt Arsenolith speziell aus den letztgenannten organischen Lösungsmitteln in gleichmäßig großen, feinen Einzelkristallen an, während er aus wässerigen Lösungen vereinzelt zu größeren, unregelmäßigen Kristallaggregaten heranwächst.[x)]

Claudetit kann dargestellt werden, indem man Arsenolith in Gegenwart von 4-10% Wasser im abgeschmolzenen Glasrohr auf über 200 °C erhitzt (159).
Aus der Dampfphase entsteht Claudetit durch die sogn. "erzwungene Kondensation". Durch eine geeignete Variation der

---

x) Nach RANDALL und DOODY (189) kann Arsenolith auch nadelförmig kristallisieren. Im Laufe meiner Versuche habe ich jedoch niemals nadelförmigen Arsenolith erhalten.

Kondensationstemperatur und der Dampfdichte innerhalb der Kondensationsapparatur gelingt es, Claudetit unter Ausschluß eines Katalysators (z.B. Wasser) herzustellen (190).
Beim Umkristallisieren von Arsenolith in wässeriger alkalischer Lösung entsteht ebenfalls Claudetit. Diese Methode hat den Nachteil, daß Verunreinigungen im Kristallisat geradezu angereichert werden und sich die Kristalle in der Regel als fester Belag an der Glaswand absetzen. Letzteres ist im Einklang mit der Theorie, daß nämlich die Strukturen von Jenaer Glas und Claudetit in Bezug auf ihre kettenartige Vernetzung gewisse Ähnlichkeiten aufweisen (159).

4.2 Kristallaufbau und Eigenschaften

Arsenolith weist ein kubisch-flächenzentriertes Molekülgitter mit As_4O_6-Bausteinen auf (191). Stellt man sich als Grundelement das Koordinationspolyeder $AsO_{3/2}$ vor, so lagern sich im Arsenolith vier solcher Polyeder mit gemeinsamen Ecken zu dem in sich abgeschlossenen Baustein As_4O_6 zusammen (151). Dieser besitzt die gleiche Gestalt wie das Arsenikdampf- oder das P_4O_6-Molekül. Der Schmelzpunkt des Arsenolith liegt bei 278 °C (im abgeschmolzenen Glasrohr).

Claudetit bildet ein monoklines Hauptvalenz-Schichtengitter, in dem keine isolierten Bausteine abzugrenzen sind (192, 193). Grundelement ist wieder das Koordinationspolyeder $AsO_{3/2}$, diesmal durch Hauptvalenzbindung zu zweifach unendlichen, S-förmig gewundenen Schichten vernetzt. Untereinander sind die Schichten durch Nebenvalenzen gebunden.
Der Schmelzpunkt des Claudetit liegt bei 312 °C (im abgeschmolzenen Glasrohr).

4.21 Umwandlung

Die beiden Modifikationen stehen im enantiotropen Gleichgewicht

zueinander. Der Umwandlungspunkt wurde bei -13°C bestimmt (1o2, 191, 194). Unterhalb dieser Temperatur ist Arsenolith, oberhalb Claudetit die stabile Modifikation. Beide stellen zwei prinzipiell verschiedene Gittertypen dar, so daß der Übergang von einem Gitter zu dem der anderen Modifikation die Zufuhr einer erheblichen Aktivierungsenergie erfordert und infolgedessen spontane Umwandlungen nicht beobachtet werden (151).
ZOLL (159) konnte nachweisen, daß oberhalb Zimmertemperatur eine Umwandlung von Claudetit in Arsenolith nicht erfolgt. Dagegen wurde bis zu Temperaturen von 3o °C herab eine direkte Umwandlung von festem Arsenolith in festen Claudetit herbeigeführt. Allerdings ist unter normalen Bedingungen die Umwandlungsgeschwindigkeit außergewöhnlich klein und eine Umwandlung nicht zu erwarten.
Der bei der Umwandlung auftretende Gitterwechsel stellt eine Ausnahme dar, denn normalerweise erfolgt der Modifikationswechsel, wie im allgemeinen Teil beschrieben, lediglich durch eine andere Anordnung des gleichen Bausteines. Darüberhinaus finden wir beim Arsen(III)-oxid weitere Ausnahmefälle: Obwohl nach der OSTWALDschen Stufenregel die bei höherer Temperatur stabile Modifikation die höhere Keimbildungstendenz und die höhere Symmetrie aufweisen sollte, besitzt in diesem Fall der kubische Arsenolith diese Eigenschaften (151).

Nach STRANSKI, PLIETH und ZOLL (151) spielt für die Umwandlung der Gitter ineinander die Keimbildungshäufigkeit des sich bildenden Stoffes die beherrschende Rolle. Sie fällt bei der Bildung des Arsenolith relativ groß aus, für die Entstehung von Claudetit dagegen nicht. Um die beobachteten Verhältnisse zu beschreiben, muß noch eine Aktivierungsenergie in Betracht gezogen werden, die dem Umstand Rechnung trägt, daß beim Übergang von einem As_4O_6-Molekül zum Aufbau eines claudetitartigen Systems unbedingt eine Aktivierung in Form einer Dissoziation oder Auftrennung gewisser Bindungen erforderlich ist.
Durch die Wahl geeigneter Katalysatoren kann der Bedarf an Aktivierungsenergie beträchtlich gesenkt werden (151). Unter

dem Einfluß von Wasser z.B. wird der Übergang von den As_4O_6-Molekülen zu den zweifach unendlich vernetzten As_2O_3-Polyedern wie folgt beschrieben (151): "Durch Anlagerung von Wasser wird der Zusammenhalt der Molekel so gelockert, daß eine Auftrennung in kleinere Bruchstücke erfolgen kann. Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen an den Sauerstoffatomen der Molekel und Auftrennung der Bindungen innerhalb der Molekel läßt ohne weiteres das Auftreten von Baugruppen wie $As(OH)_3$ oder $(OH)_2$-As-O-As-$(OH)_2$ zu. Diese eben genannten Bruchstücke kann man sich als die Elementar-Koordinationspolyeder $AsO_{3/2}$ vorstellen, bei denen im ersten Fall an den Ecken der Grundfläche der Pyramide statt der Sauerstoffatome drei Hydroxylgruppen sitzen oder bei denen im zweiten Fall die Zusammenlagerung zweier solcher Polyeder unter Austritt einer Wassermolekel erfolgt ist".

Über die Umwandlungen von Arsenolith und Claudetit in verschiedenen wässerigen Lösungsmitteln und bei verschiedener Temperatur verweise ich auf ZOLL (159). Aus dieser Arbeit sei nur folgendes zitiert: In rein wässeriger Lösung wurden bis zu Temperaturen von 125 °C keinerlei Umwandlungen beobachtet, desgleichen katalysieren wasserfreie Lösungsmittel den Umwandlungsvorgang überhaupt nicht. In alkalischen Lösungen wandelt sich Arsenolith oberhalb 60 °C in Claudetit um. In saurer Lösung geht Arsenolith nur bei hohen Temperaturen und mit sehr kleiner Umwandlungsgeschwindigkeit in Claudetit über.
Die Stabilität im Lösungsmittel hat jedoch keinen Einfluß auf die Kristallmodifikation, die sich beim Auskristallisieren bildet: Aus neutralen und sauren wässerigen Lösungen kristallisiert Arsenolith, aus alkalischen Claudetit, Arsenolith oder ein Gemisch der beiden aus, ohne Rücksicht, welche Modifikation vorher in Lösung gebracht wurde. Das hat seinen Grund darin, daß die Keimbildungstendenz der beiden Modifikationen bei verschiedenem pH-Wert des Lösungsmittels unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

4.22 Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit

Von großem pharmazeutischem Interesse ist die Tatsache, daß die beiden Arsen(III)-oxid-Modifikationen erhebliche Unterschiede in der Lösungsgeschwindigkeit aufweisen.
In Übereinstimmung mit den bereits erwähnten Ausnahmen zeigt dabei Claudetit, also die bei Raumtemperatur stabile Form, eine wesentlich erhöhte Lösungsgeschwindigkeit (159).

Das hat zwei Ursachen: Einmal ist die nur zweidimensional unendlich vernetzte Schichtstruktur des Claudetit leichter durch Wassermoleküle in einzelne Bausteine zu "zerlegen" als die in sich abgeschlossenen Einheiten des Arsenolith, und zweitens weist Claudetit eine deutlich geringere Grenzflächenspannung auf als Arsenolith.(Siehe Ziffer 4.31)

Die raschere Löslichkeit des Claudetit wird erst nach Tagen durch die höhere Löslichkeit des Arsenolith ausgeglichen, der auf Grund seiner metastabilen Natur die Sättigungskonzentration des Claudetit sogar geringfügig überschreitet. An Hand von Lösungsversuchen konnte ZOLL (159) bei Temperaturen von 99 °C nachweisen, daß die Löslichkeit des Arsenolith die des Claudetit um etwa 5% überschreitet, ein Maximum durchläuft und - nach Umwandlung - die Sättigungskonzentration des Claudetit annimmt. Interessant ist die Geschwindigkeit dieser Auflösung: selbst bei 99 °C dauert es rund 1o Tage, bis Arsenolith die Konzentration des Claudetit erreicht hat, nach weiteren 2o Tagen ist die Umwandlung erfolgt und beide Modifikationen weisen die gleiche Löslichkeit auf. Bei 23 °C dauert es etwa 2o Tage bis sich die Konzentrationen entsprechen, daraufhin steigt die Löslichkeit des Arsenolith noch geringfügig an.

Nach LEWICKI (195) beschleunigen sowohl H^+ als auch OH^--Ionen den Auflösungsvorgang beträchtlich. Davon kann man zur Herstellung konzentrierter Arsen(III)-oxid-Lösungen Gebrauch machen, indem man die vorgesehene Substanzmenge in verdünnter Lauge löst und dann mit Säure neutralisiert.

4.3 Eigene Untersuchungen

4.31 Zur Grenzflächenspannung

Wie oben erwähnt, weist Arsenolith gegenüber Wasser eine höhere Grenzflächenspannung auf als Claudetit. Die Folge davon ist, daß Arsenolith schlecht benetzbar ist und sich in Wasser nicht suspendieren läßt, sondern zu großen Klumpen zusammenballt und trotz seines hohen spezifischen Gewichtes z.T. an der Oberfläche schwimmt. Dies ist bei der Bestimmung der Lösungsgeschwindigkeit zu berücksichtigen, denn die Oberfläche, die mit dem Lösungsmittel tatsächlich in Berührung kommt, ist dadurch wesentlich reduziert. (Vgl. Seite 31).

Für die Pharmazie ist das Auftreten unterschiedlicher Grenzflächenspannungen zweier polymorpher Modifikationen von Bedeutung, da es viele Fälle gibt, bei denen die hohe Grenzflächenspannung eines Arzneistoffes z.B. den Zerfall einer Tablette erheblich verzögert. Durch Einsatz einer anderen Modifikation ließe sich diese Schwierigkeit gegebenenfalls beheben.

Daß es sich im vorliegenden Fall um einen reinen Grenzflächeneffekt handelt, konnte ich dadurch nachweisen, daß der Bodenkörper nach Zusatz von 0,1% Natrium-laurylsulfat zur wässerigen Aufschwemmung des Arsenolith voll benetzbar wurde und sich gleichmäßig suspendieren ließ. Claudetit ist im Gegensatz dazu ohne Zusatz von Netzmitteln leicht und gleichmäßig in Wasser aufschwemmbar.

Bei der Herstellung klarer, wässeriger Lösungen machte sich jedoch die niedrigere Grenzflächenspannung des Claudetit insofern unangenehm bemerkbar, als die Lösungen durch gewöhnliche Papierfilter nicht klar filtrierbar waren:
Bei meinen Versuchen ging ich von Claudetit mit einer Korngröße von 10-20 Mikron aus, den ich einige Zeit mit Wasser schüttelte oder rührte. Die Lösung, durch Papierfilter Rota-Düren Nr. 615 (Fa. MACHEREY, NAGEL und Co., Düren) filtriert,

zeigte deutlichen Tyndalleffekt, der auch nicht verschwand, wenn die gleiche Lösung einige Male durch dasselbe Filter gegeben wurde. Sehr kleine Partikel, die während des Lösungsvorganges erst aus den größeren entstehen, sind also durch die üblichen Papierfilter nicht abzutrennen. Erst durch Einsatz von Membranfiltern (Fa. SARTORIUS, Nr. 11309, Porengröße 0,2 Mikron) gelang es mir, Claudetitlösungen klar zu filtrieren.
Bei Arsenolith tritt diese Störung nicht auf. Durch die hohe Grenzflächenspannung bedingt, werden kleinere Partikel an größere gebunden und können so auch relativ große Poren (Papierfilter) nicht passieren. Ein Tyndalleffekt ist bei Arsenolithlösungen, die durch Papierfilter filtriert sind, nicht nachweisbar.

4.32 IR-Spektren

Aus apparativen Gründen konnten die IR-Spektren nur im Bereich von 3600-700 K aufgezeichnet werden (IR-Spektralphotometer PERKIN-ELMER 21, gemessen in KBr). Nach WHITE (83) weisen die beiden Modifikationen aber gerade im Bereich von 700 K abwärts die deutlichsten Unterschiede auf. Trotzdem gelingt es einwandfrei, Arsenolith und Claudetit auch in dem engeren, uns zur Verfügung stehenden Spektralbereich zu unterscheiden (Abb. 8 und 9).

Die bei Arsenolith (Abb. 8) herausragende Metall-Sauerstoff-Valenzschwingungsbande (WHITE) bei 795 K ist bei Claudetit (Abb. 9) deutlich zu höherer Wellenzahl verschoben.
Meine Messungen stehen in Übereinstimmung mit denen von BORGEN und KROGH-MOE (196).

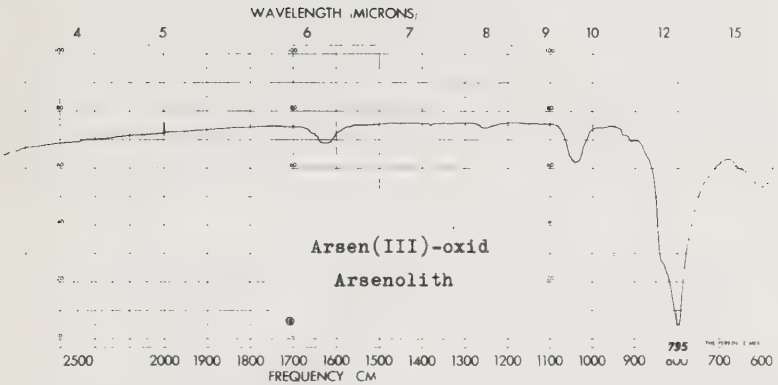

Abb. 8: IR-Spektrum von Arsenolith, gemessen in KBr

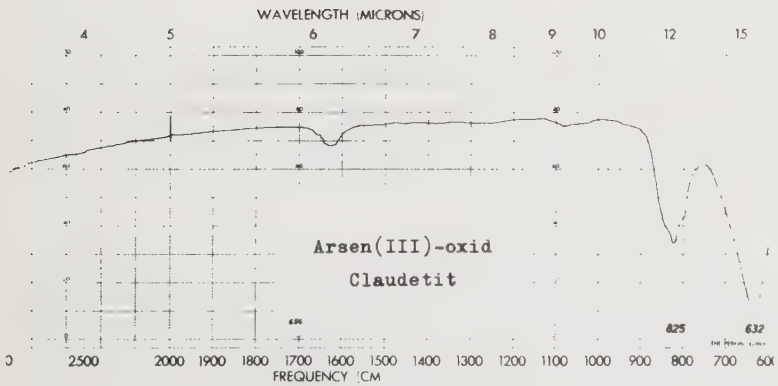

Abb. 9: IR-Spektrum von Claudetit, gemessen in KBr

4.33 Nachweis der Identität

In Ermangelung röntgenographischer Untersuchungsmöglichkeiten am Haus wurde der Nachweis der Identität der beiden Modifikationen nur an Hand von IR-Spektren und optisch unter dem Polarisationsmikroskop geführt. (Der kubische Arsenolith ist als isotroper Kristall leicht vom monoklinen zu trennen, da er die Schwingungsebene des polarisierten Lichtes nicht dreht.)
Die Nachweise sind eindeutig reproduzierbar.

4.34 Reaktionen in wässeriger Lösung

Auf eine Beobachtung von METTGERS (17o) hin wies JAHREL (197) nach, daß wässerige Lösungen von amorphem Arsenglas eine verdünnte Goldchloridlösung ungefähr 4-5 mal schneller reduzieren als gleich starke Lösungen von Arsenolith. Im allgemeinen nimmt dabei die Zeit bis zur beginnenden Ausscheidung des Goldes mit der Konzentration der As_2O_3-Lösungen ab. "Allerdings", so schrieb er, "treten aber auch nicht aufgeklärte Ausnahmen hiervon auf".

ZOLL (159) übertrug die Methode auf die Untersuchung der Reaktionsfähigkeit von Lösungen des Arsenolith bzw. Claudetit und konnte nachweisen, daß die Oxydation des Claudetit etwa doppelt so rasch erfolgt wie die des Arsenolith. Damit trat hier erstmals ein chemischer Unterschied gelöster polymorpher Modifikationen in Wasser auf.

Es ist leicht einzusehen, daß diese Tatsache von größter Bedeutung für die therapeutische Wirkung von Arzneistoffen ist, denn die unterschiedlichen Eigenschaften polymorpher Modifikationen würden sich ja auch nach der Auflösung und Resorption noch bemerkbar machen können und im Körper eine unterschiedliche Reaktionsfähigkeit aufweisen.

Da bei ZOLL keine näheren Angaben gemacht wurden, erschien es mir interessant, die Verhältnisse genauer zu studieren. Ich versuchte auf zweierlei Wegen zu einer Aussage zu kommen:

1.) Nacharbeitung der Oxidationsversuche mit Goldchloridlösung.
2.) Messung der unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeit in einem homogenen System: Oxidationsversuche mit verdünnter Jodlösung.

4.341 Oxidation von Arsenolith- bzw. Claudetitlösungen mit verdünnter Goldchloridlösung

Bei der Herstellung größerer Mengen konzentrierter Arsen(III)-oxid-Lösungen war mir aufgefallen, daß nach dem Filtrieren über Papierfilter nur Arsenolith als klare Lösung vorlag, während die Claudetitlösung im durchfallenden Licht einen deutlichen Tyndalleffekt aufwies.
Da bei ZOLL (159) keine Angaben über die Art der Trennung von Lösung und Bodenkörper gemacht war, mußte damit gerechnet werden, daß eine Filtration über Papierfilter erfolgte und das Durchlaufen einer leicht opaleszierenden Lösung unbemerkt geblieben war. Ich konnte mich davon überzeugen, daß die Trübung des Filtrates bei geringer Menge mit bloßem Auge kaum nachweisbar ist.
Bei Filtration durch eine Glasfritte G4 war die Trübung bei Claudetitlösungen zwar wesentlich schwächer, aber doch noch vorhanden.

Da meines Erachtens bei der Oxidation des Arsen(III)-oxids durch Goldchlorid kleinste Kristallpartikel als "Reaktionskeime" wirken können, an denen die Ausscheidung des elementaren Goldes als sichtbares Zeichen des Reaktionsablaufes erfolgt, müßten derart "geimpfte" Claudetitlösungen gegenüber klaren Arsenolithlösungen eine erhöhte Reaktionsgeschwindigkeit aufweisen.

Meine Untersuchungen zielten deshalb darauf, den Effekt dieser kleinsten Partikel nachzuweisen und gegebenenfalls auszuscheiden.

Die durchgeführten Untersuchungen verliefen im Prinzip alle folgendermaßen:

1. Herstellung der konzentrierten wässerigen Lösung.
   a) 2 g Arsenolith wurden mit ca. 150 ml Aqua bidest. 60 min. bei etwa 50 °C am Magnetrührer gerührt, nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur (Wasserbad) gegebenenfalls geteilt, filtriert oder zentrifugiert, mit einem gebündelten Lichtstrahl und Lupe auf Schwebstoffe oder Kristalle geprüft und jodometrisch bestimmt (Vorlage 5 ml, 0,01N Jodlösung, ca. 100 mg $NaHCO_3$, Stärke als Indikator).
   b) 2 g Claudetit wurden mit ca. 150 ml Aqua bidest. 10 min. bei 50 °C gerührt und wie bei a) weiterbehandelt.

   Von der Identität der Bodenkörper Arsenolith und Claudetit habe ich mich jeweils nach dem Lösungsvorgang überzeugt (Ziffer 3.33).
2. Verdünnen der konzentrierten Lösung oder Lösungen auf den Gehalt der schwächsten.
3. Zusatz einer Pufferlösung wechselnden pH-Wertes.
4. Eintropfen oder Einspritzen einer bestimmten Menge wässeriger Goldchloridlösung (Verd. 1/200 bzw. $1{,}646 \times 10^{-2}$ M).
5. Messung der Zeit bis zum ersten Auftreten von ausgeschiedenem Gold, Betrachtung bei seitlichem Licht über schwarzem Untergrund mit Hilfe einer Lupe.

Zu 1a und b): Die Lösungen wurden bei einzelnen Versuchen vor der quantitativen Bestimmung geteilt und je zur Hälfte oder zu einem Drittel über Papierfilter (Rota-Düren, Nr. 615), Asbestfilter (Seitz EKS), Glasfritte 1G4 (Schott und Gen.) oder Membranfilter (Sartorius, Nr. 11309, Porengröße 0,2 Mikron) filtriert oder mittels Zentrifuge bei jeweils gleicher Drehzahl und Dauer vom Ungelösten getrennt.

Anfangs wurden die Versuche bei verschiedenen pH-Werten durchgeführt (pH 3, 4, 5), als sich jedoch aus den Ergebnissen keine Gesetzmäßigkeit erkennen ließ, führte ich die Versuche willkürlich nur noch bei pH 3,2 aus (Phosphatpuffer). Jeder einzelne Versuch wurde entweder mit 3, 4 oder 5 Parallelversuchen durchgeführt oder entsprechend oft wiederholt. Wenn im Folgenden nichts anderes angegeben ist, so handelt es sich bei den genannten Zeiten um den Mittelwert aus mindestens 3 Messungen.
Die Messergebnisse sind in Tab. 2 aufgeführt.

Aus den Ergebnissen einiger Versuchsreihen ist zu schließen, daß die Unterschiede in der Reaktionsgeschwindigkeit mit der Zeit geringer werden. Deshalb suchte ich nach einer Möglichkeit, um in kürzester Zeit zu konzentrierten Arsenolithlösungen zu kommen. (Die Lösungsgeschwindigkeit des Claudetit erscheint mir groß genug) Auf einer Luftstrahlmühle (die uns freundlicherweise von der Fa. SCHERING-AG, Berlin, zur Verfügung gestellt wurde) mikronisierte ich zu diesem Zweck eine größere Menge Arsenolith bis auf eine Korngröße von 1-2 Mikron. 2g dieses feinen Pulvers - von der Identität hatte ich mich nach dem Mahlprozess überzeugt - wurden daraufhin in einer Fliehkraftmühle ("Pulverisette", Typ 6o1, Fa. A. FRITSCH, Idar-Oberstein) mit Achat-Mahlwerkzeug [x)] mit 15o ml Aqua bidest. 2o min. bei Raumtemperatur gerührt, durch Papier bzw. Membranfilter filtriert und quantitativ bestimmt.
Die Claudetitlösung wurde in der eingangs beschriebenen Weise hergestellt, beide Lösungen durch Verdünnen aufeinander abgestimmt und sofort zur Messung eingesetzt. Zwischen Beginn der Lösungsbereitung und der Messung waren maximal 3o min. vergangen.

---

x) Herrn Dr. Richter von der Fa. SCHERING-AG danke ich für sein Entgegenkommen und für die leihweise Überlassung der Achat-Mahlwerkzeuge.

Nr.[1]	Abtrenn-Methode	pH	Molare Konzentration $As_2O_3/AuCl_3$ x 10^{-3}	Arsenolith (min.)	Claudetit (min.)	Bemerkung
I	Glasfritte G4	5,0	1,15 / 2,4	5	3	
		4,0		30	8	
II		3,15	1,15 / 2,1	17	17	
		4,0	2,75 / 2,1	4	1,5	
		3,0		3	1	
III		6,5	2,7 / 1,5	5	3	
					4	nach 24 Std.
IV		4,0	5,0 / 2,8	7,5	5	
III	Papierfilter	6,5	2,7 / 1,5		2,5	
IV		4,0	5,0 / 2,8	7,5	3	
V		3,2	2,5 / 2,0	11,5	30	
				10	4	nach 16 Std.
				9	13	
				8	10	
VI		3,2	1,0 / 1,5	45	40	
				48	48	nach 24 Std.
VII		3,2	2,5 / 2,0	21	18	
VIII		3,2	2,5 / 2,0	7	7	
				7,5	11	
				6	13	
				6	13	
IV	Zentrifugieren	3,2	5,0 / 2,8		6,5	
V	Asbestfilter	3,2	2,5 / 2,0	9	29	
				18	8	nach 16 Std.
				16	11	
				8	10	
VI		3,2	1,0 / 1,5	24	24	
				31	30	nach 24 Std.
VII		3,2	2,5 / 2,0	18	19	
				12	12	
				10	10	
VIII	Membranfilter	3,2	2,5 / 2,0	11	7,5	
				15	11	
				6,5	12	
				5	12	

[1]: Nr. der Versuchsreihe. Gleiche Nummern deuten darauf hin, daß es sich um dieselbe Versuchsreihe handelt.

Tab. 2:

Oxidationsgeschwindigkeit von Arsen(III)-oxid-Lösungen durch Goldchlorid-Lösung.

Zeit in Minuten bis zum ersten Auftreten von Goldausscheidungen.

4.3411 Ergebnisse und Diskussion

Bei orientierenden Vorversuchen war in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von ZOLL ein deutlicher Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit von Arsenolith- und Claudetitlösungen gleicher Konzentration mit verdünnter Goldchloridlösung aufgetreten:
Frisch hergestellte Claudetitlösungen reagierten wesentlich schneller als Arsenolithlösungen. Der Unterschied war nach 3o Stunden noch erheblich, nach 14 Tagen gering und nach 4 Wochen nicht mehr feststellbar.
Trotz zahlreicher Versuche, unter gleichen Bedingungen zu gleichen Ergebnissen zu kommen, gelang mir dies nicht ein einziges Mal in ähnlich klarer und übersichtlicher Weise. Die Streuwerte von Parallelversuchen waren so groß, daß auf eine Gesetzmäßigkeit nicht geschlossen werden konnte.
Der Einsatz bisher ungebrauchter, entweder mit PRIL-Wasser oder Chromschwefelsäure gereinigter Glasgefäße brachte insofern veränderte Ergebnisse, als sich die Goldteilchen nicht mehr am Glasrand, sondern an der Oberfläche der Lösung oder in ihrem Innern bildeten und die Reaktion von dort aus sichtbar weiter schritt. Die Zeit, die bis zum ersten Auftreten von Goldausscheidungen verstrich, wurde dadurch aber nur noch uneinheitlicher.

In der Versuchsreihe I tritt ein augenfälliger Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Arsenolith und Claudetit auf. Die Wiederholung in Reihe II bestätigt unter etwas geänderten Konzentrationsverhältnissen die Ergebnisse für pH 4 und 5, bei pH 3,15 tritt jedoch kein Unterschied auf.

Aus Versuchsreihe III geht hervor, daß die Claudetitlösung, die über Papierfilter filtriert wurde, schneller reagiert als die durch eine Glasfritte gesaugte, und daß beide noch schneller reagieren als die durch die Glasfritte gegebene Arsenolithlösung.

In Versuchsreihe IV tritt diese Abstufung noch deutlicher hervor: Am raschesten reagiert Claudetitlösung über Papierfilter filtriert, dann folgt die durch eine Glasfritte gesaugte, dann die zentrifugierte und unmittelbar darauf die beiden durch Papierfilter bzw. Glasfritte filtrierten Arsenolithlösungen. Die Reihe wurde in vier Parallelversuchen durchgeführt, die untereinander praktisch keine Streuung aufwiesen.

In Anbetracht der Ergebnisse liegt die Vermutung nahe, daß die unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit von Arsenolith- und Claudetitlösungen auf einen Keim-Effekt zurückzuführen ist, der dadurch gegeben ist, daß Arsenolith-Suspensionen in jedem Fall ein klares Filtrat liefern, Claudetit-Aufschwemmungen jedoch je nach Porengröße des Filters ein Filtrat unterschiedlicher Reinheit ergeben.

Nach dem Zentrifugieren eines dieser Filtrate waren keine Schwebeteilchen mehr feststellbar.
Die Art der Ausscheidung des elementaren Goldes war in allen Fällen die gleiche.

In Versuchsreihe V war eine Wiederholung der Reihe IV vorgesehen, diesmal mit Papier- und Asbestfiltern. Die Ergebnisse stehen in krassem Gegensatz zu denen der Reihe IV. Diesmal reagierte Arsenolithlösung 2-3 mal so schnell wie Claudetitlösung, nach 16 Stunden war der Unterschied geringer, aber immer noch gleichsinnig.

Bei Versuchsreihe VI, die mit etwas geringeren Konzentrationen durchgeführt wurde, ergaben sich praktisch keine Unterschiede zwischen den einzelnen Modifikationen, ebenso wenig bei Reihe VII, bei der die Konzentrationen wieder angehoben wurden.

Bei Versuchsreihe VIII konnte die Arsenolithlösung durch vorausgehende Mikronisierung des Arsenolith außerordentlich rasch hergestellt werden. Wie aus Tab. 2 zu entnehmen ist, unterscheidet sich diese Reihe nicht wesentlich von den letzten drei Versuchsreihen und steht im krassen Gegensatz zu den ersten Versuchen.

Die Durchschnittswerte mehrerer Wiederholungen weisen eindeutig eine raschere Reaktion der Arsenolithlösung gegenüber Goldchlorid aus.

Zusammenfassend muß gesagt werden, daß bei der Untersuchung der Reaktionsgeschwindigkeit zwischen Arsenolith- bzw. Claudetitlösungen und einer verdünnten Goldchloridlösung keine einheitlichen Ergebnisse erzielt werden konnten. Als heterogene Reaktion (Ausscheidung elementaren Goldes) ist diese Oxidation offensichtlich von mehreren noch unbekannten Faktoren abhängig.
Einzelne Versuchsergebnisse erlauben zwar eine logische Interpretation, eine Reproduzierbarkeit der Versuche ist jedoch nicht gegeben. Da außerdem die Bestimmung des Reaktionsbeginns keine exakte Messung der Reaktionsgeschwindigkeit darstellt und die visuelle Methode darüberhinaus Schwankungen unterlegen sein muß, schien mir ein homogenes System, bei dem die Reaktionsgeschwindigkeit auf eine apparative Messung der Konzentration eines der Reaktionspartner gegen die Zeit zurückgeführt wird, weit besser geeignet.
Ein derartiges System stellt die jodometrische Oxidation des Arsen(III)-oxids dar.

4.342 Oxidation von Arsenolith- bzw. Claudetitlösungen mit verdünnter Jodlösung

Es ist bekannt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit der Oxidation des III-wertigen Arsens mittels Jod pH-abhängig ist und mit zunehmender Acidität abnimmt.
Wird das Medium zu stark sauer, so erfolgt Gleichgewichtseinstellung mit der Gegenreaktion:

$$As_2O_3 + 2\ J_2 + 2\ H_2O \rightleftharpoons As_2O_5 + 4\ HJ$$

um die Geschwindigkeit dieser Umsetzung messend verfolgen zu können ohne die Gegenreaktion wesentlich zu fördern, mußte also ein pH-Bereich gefunden werden, der diesen beiden gegensätzlichen Gesichtspunkten Rechnung trägt.
Zu diesem Zweck wurde die Reaktion in verschiedenen Pufferlösungen wechselnden pH-Wertes durchgeführt und die Entfärbung der Lösung mit dem Auge verfolgt. Durch Zusatz einiger Tropfen verdünnter Stärkelösung konnte ich nachprüfen, ob der Punkt der Gleichgewichtseinstellung unterhalb der Erfassungsgrenze des Jods lag.
Für die beabsichtigten Untersuchungen hatte sich der pH-Bereich zwischen 2,15 und 3,6 als geeignet erwiesen.

Bei meinen Versuchen ging ich jeweils nach dem gleichen Schema vor:

1. Herstellung der wässerigen Lösungen
   1g Arsenolith bzw. Claudetit wurde mit 75 ml Aqua bidest. 45 bzw. 1o min. lang bei 3o ^{o}C gerührt, durch eine Glasfritte G4 gesaugt, auf 1oo ml aufgefüllt und quantitativ bestimmt.
2. Durch Verdünnen wurden die beiden Lösungen in der Konzentration einander angeglichen.
3. 1ml Arsen(III)-oxidlösung wurde in einer Quarz-Küvette (1,ooo cm Schichtdicke) mit 1ml Phosphatpuffer und einer berechneten Menge Jodlösung versetzt, kurz gemischt und sofort in den Strahlengang eines Spektralphotometers (ZEISS, PMQ II) gebracht.
4. Mit Hilfe eines gekoppelten Schreibers wurde die zeitliche Abnahme der Jodextinktion bei 353 nm aufgezeichnet.
5. Die Kurven wurden auf halblogarithmisches Papier übertragen. Da Arsen(III)-oxid in etwa 2o-fachem Überschuss vorlag, verläuft die Oxidation wie eine Reaktion pseudoerster Ordnung. Ihre graphische Darstellung auf halblogarithmischem Papier ergibt eine Gerade.
6. Die Zeiten, in denen die Jod-Extinktion auf den halben

Wert abgefallen ist (Halbwertszeiten) werden aus der graphischen Darstellung entnommen und verglichen.

Im folgenden seien die zwei aufschlußreichsten Versuchsreihen genannt:

Versuchsreihe I

Konzentrationen: o,o1 M Phosphatpuffer pH 3,6
o,2 M KJ
1,25 x $1o^{-5}$ M J_2
2,6 x $1o^{-4}$ M As_2O_3

a) Arsenolithlösung, frisch bereitet:
Halbwertszeiten: 8,2; 8,2; 8,o sec.
Mittelwert: 8,2 sec.

b) Claudetitlösung, frisch bereitet:
Halbwertszeiten: 7,8; 7,8; 7,8; 7,8 sec.
Mittelwert: 7,8 sec.

c) Claudetitlösung, 7 Monate alt:
Halbwertszeiten: 8,6; 8,5; 8,o sec.
Mittelwert: 8,4 sec.

d) Claudetitlösung, 1 Tag alt:
Halbwertszeiten: 8,2; 8,1; 8,3; 7,4 sec.
Mittelwert: 8,o sec.

Versuchsreihe II

Konzentrationen: o,o1 N H_2SO_4 pH 2,15
o,o5 M KJ
1,25 x $1o^{-5}$ M J_2
2,6 x $1o^{-4}$ M As_2O_3

a) Arsenolithlösung, frisch hergestellt:
Halbwertszeiten: 23o; 228; 2oo; 2o4; 2oo sec.
Mittelwert: 212 sec.

b) Claudetitlösung, frisch hergestellt:
Halbwertszeiten: 224; 218 sec.
Mittelwert: 221 sec.

4.3421 Ergebnisse und Diskussion

Wie aus der Versuchsreihe I deutlich hervorgeht, tritt bei gegebenen Konzentrationen und konstantem pH kein Unterschied in der Reaktionsgeschwindigkeit von Arsenolith- und Claudetitlösungen mit Jodlösung auf.
Aus Versuchsreihe II folgt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei anderen Konzentrationen und anderem pH zwar andere Werte annimmt, für die beiden Modifikationen jedoch gleich bleibt.

Die Oxidationsgeschwindigkeit verdünnter Arsen(III)-oxidlösungen durch verdünnte Jodlösung ist also von der Modifikation des aufgelösten Arsen(III)-oxids unabhängig.

Zusammenfassung

Im allgemeinen Teil der vorliegenden Arbeit habe ich versucht, einen Überblick über die vielseitige Problemstellung der Polymorphie zu geben und bin dabei besonders auf die pharmazeutischen Belange eingegangen.
Ich führte aus, daß die Polymorphie relativ lange bekannt und eine häufig auftretende Erscheinung ist. An Hand der theoretischen Grundlagen habe ich erläutert, unter welchen Voraussetzungen eine polymorphe Umwandlung stattfindet, und wie es zur Existenz metastabiler Modifikationen kommt. Es ist dabei deutlich geworden, daß sich die Polymorphie im Energieinhalt der verschiedenen kristallinen Zustände einer Verbindung ausdrückt und z.T. zu erheblichen Unterschieden in den physikalisch-chemischen Eigenschaften führt. So besitzen polymorphe Modifikationen z.B. unterschiedliche Schmelzpunkte, Dampfdrucke, Oberflächenspannungen, Löslichkeiten und Lösungsgeschwindigkeiten, sie unterscheiden sich im IR-Spektrum und im Verhalten beim Tablettieren.
Von größtem pharmazeutischem Interesse ist die Beeinflussung der Stabilität und der therapeutischen Wirkung. Ich konnte zeigen, daß bei Arzneistoffen, bei denen die Auflösung den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Resorption darstellt, eine Erhöhung der therapeutischen Wirkung durchaus möglich ist. Der Gesamtvorgang der Auflösung und Resorption ist jedoch so komplexer Natur, daß eine allgemein gültige Aussage nicht gemacht werden kann: Die Auswirkungen, die sich bei der Verwendung polymorpher Modifikationen ergeben, müssen von Fall zu Fall geprüft werden. Eine reine in-vitro-Prüfung ist dabei jedoch nicht ausreichend, eine zusätzliche Bestätigung durch das Tierexperiment ist unerläßlich.

Beim Einsatz metastabiler Modifikationen zur Herstellung von Arzneipräparaten kann eine erhöhte Instabilität die Folge sein. Man kann ihr durch Zusatz geeigneter Hilfsstoffe wirksam begegnen.

Aus den erwähnten Gründen ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, jeden einzelnen Stoff auf das Vorkommen polymorpher Modifikationen zu prüfen, um auftretende Schwierigkeiten von Anfang an ausschalten und mögliche Vorteile optimal einsetzen zu können.

Im speziellen und experimentellen Teil untersuchte ich an Acetamid, an einigen Barbitursäurederivaten, an Sulfathiazol und an Arsen(III)-oxid die Eigenschaften der polymorphen Modifikationen und die praktischen Möglichkeiten, die sich aus ihrer Anwendung ergeben könnten.

Acetamid ist in diesem Sinne nicht für Untersuchungen geeignet, da die instabile Form zu rasch umgewandelt wird.

Die Gruppe der Barbiturate ist als hochpolymorph bekannt. Von anderen Autoren durchgeführte in-vitro-Untersuchungen lassen therapeutisch verwertbare, unterschiedliche Eigenschaften erkennen, die einer genaueren Prüfung unterzogen werden sollten. Die Schwierigkeit der Bearbeitung liegt in der Vielzahl der polymorphen Modifikationen.

Bei Sulfathiazol konnte ich den Einfluß des Lösungsmittels auf die Kristallstruktur der auskristallisierten Modifikation nachweisen. Die Wahl der polymorphen Modifikation ist hier ohne Einfluß auf die Tablettierfähigkeit. Die Umwandlungsgeschwindigkeit ist im trockenen Zustand bei Raumtemperatur praktisch Null, in wässeriger Lösung oder Suspension jedoch sehr groß. In Bezug auf ihre therapeutische Wirkung sind die beiden Modifikationen deshalb nicht unterschiedlich zu bewerten.

Bei Arsen(III)-oxid interessierte mich in besonderem Maße, ob in gelöstem Zustand ein chemischer Unterschied zwischen den beiden Modifikationen auftritt. Dabei habe ich die Geschwindigkeit der Oxidation durch Goldchlorid und durch Jod kinetisch untersucht. Im System Arsen(III)-oxid/Goldchlorid konnte ich zu keiner Aussage kommen, weil die Ergebnisse nicht reproduzierbar waren. Untersuchungen im System Arsen(III)-oxid/Jod

führten zu dem Ergebnis, daß die Oxidationsgeschwindigkeit in verdünnten Lösungen bei konstantem pH von der Modifikation der aufgelösten Substanz unabhängig ist.

Im Verlauf der Arbeit konnte ich zeigen, daß die Polymorphie von ausschlaggebender Bedeutung für die Pharmazie ist, und erheblichen Einfluß auf Stabilität und therapeutische Wirkung von Arzneistoffen hat.
Eine allgemeingültige Aussage, ob polymorphe Modifikationen in wässeriger Lösung realisiert sind, kann ich nicht machen, für die untersuchten Beispiele scheint dies aber nicht der Fall zu sein.

Literaturverzeichnis

1 G. Levy, Vortrag anläßlich XXVII.Internationaler Kongreß der pharm. Wissenschaften, Montpellier, 1967, ref. Dtsch.Apoth.-Ztg. 107, 1277 (1967);

2 K. Münzel, Vortrag anläßlich XXVII.Internationaler Kongreß der pharm. Wissenschaften, Montpellier, 1967, ref. Dtsch.Apoth.-Ztg. 107, 1261, 1312, 1359, 1473 (1967);

3 J. Riehl, Dtsch.Apoth.-Ztg. 105, 986 (1965);

4 S. Erbe, Dtsch.Apoth.-Ztg. 106, 940 (1966);

5 F.A. Campagna, J. pharmac. Sci. 52, 605 (1963);

6 J. Bergmann, Farmac. Revy 62, 234 (1963);

7 J.H. Fincher, J.G. Adams und H.M. Beal, J. pharmac. Sci. 54, 704 (1965);

8 D.L. Smith, A.L. Pulliam und A.A. Forist, J. pharmac. Sci. 55, 398 (1966);

9 G. Bauer, P. Rieckmann und W. Schaumann, Arzneim. Forsch. 12, 487 (1962);

10 H.-E. Klie, Dtsch. Apoth.-Ztg. 104, 950 (1964);

11 K.A. Lees, J. Pharmacy Pharmacol. 15, 43 T, (1963);

12 R.F. Cram und G.P. Chrekian, Bull. Parenteral Drug Assoc. 19, 110 (1965); ref. Int. pharmac. Abstr. 3, 7a (1966);

13 W.I. Higuchi, E.L. Rowe und E.N. Hiestand, J. pharmac. Sci. 52, 162 (1963);

14 J.H. Fincher, Diss. Abstr. 25, 4661 (1965);

15 K.M. Atkinson, C.B. Bedford, K.J. Child und E.G. Tomich, Nature 193, 588 (1962);

16 E.M. Boyd und R.W. Dingwall, Amer. med. Sci. 213, 549 (1947);

17 W.E. Moore, G.A. Portman, H. Stander und McChesny, J.pharmac. Sci. 54, 36 (1965);

18 H.A. Rose, R.J. Hinch und W.C. McCrone, Analyt.Chem. 25, 993 (1953);

19 B.E. Ballard und E. Nelson, J. Pharmacol.exp. Therapeut. 135, 120 (1962);

20 E. Shefter und T. Higuchi, J. pharmac. Sci. 52, 781 (1963);
21 J.A. Biles, J. pharmac. Sci. 52, 1066 (1963);
22 H.A. Rose, Analyt. Chem. 26, 938 (1954);
23 P.E. Olesen und I. Szabo, Nature 183, 749 (1959);
24 G. Milosovich, J. pharm. Sci. 53, 484 (1964);
25 E. Mitscherlich, Ann. Chimie et Physique 2.Serie 19, 350 (1821);
26 E. Mitscherlich, Berl. Akad. Abhand. 1822, 43;
27 F. Wöhler und J. Liebig, Ann. Pharmaz. 3, 249 (1832);
28 N. v. Kokscharow, Bull. Acad. Sci. (St. Petersburg) 17, 273 (1858);
29 E. Jungfleisch, Ann. Chimie et Physique 4.Serie 15, 239 (1868);
30 L. und A. Kofler, "Thermomikromethoden", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße (1954);
31 L. Deffet, "Repertoire des Composées organiques Polymorphes" Edition Desoer liège (1942);
32 W.C. McCrone jr., "Fusion Methods in Chemical Microscopy", Interscience Publishers, Inc., New York, N.Y.1957;
33 H. Stintzing, Ergebn. techn. Röntgenkunde 4, 113 (1934); ref. C. 1935, I, 1814;
34 M. Kuhnert-Brandstätter und A. Martinek, Mikrochim.Acta (Wien) 1965, 909;
35 E. Cohen und A.K.W.A. v. Lieshout, Z. physik. Chem. A 173, 1 (1935);
36 E. Cohen und A.K.W.A. v. Lieshout, Z.physik.Chem. A 173, 67 (1935);
37 E. Cohen, W.A.T. Cohen-de-Meester und A.K.W.A. v. Lieshout, Z.physik.Chem. A 173, 169 (1935);
38 E. Cohen und A.K.W.A. v. Lieshout, Z.physik. Chem. A 173, 32 (1935);
39 M.C. Bloom und M.J. Buerger, Z. Kristallogr. 96, 365 (1937);
40 F.G. Smith und V.G. Hill, Acta crystallogr. (Copenhagen) 9, 821 (1956);
41 H.G.F. Winkler, Acta crystallogr. (Copenhagen) 7, 33 (1954);
42 H.G.F. Einkler, Heidelberger Beitr. Mineral. 4, 233 (1954);

43 H.G.F. Winkler, Z. anorg. allg. Chem. 276, 169 (1954);
44 P.W. Bridgman, Proc. nat. Acad. Sci. USA 23, 202 (1937); ref. C.A. 31, 4867,4 (1937);
45 I.A. Leskovich, Z. fiz. Chim. 31, 1235 (1957); ref. C.A. 52, 3452 d (1958);
46 I.N. Stranski, Proc. Intern. Symposium Reactivity of Solids, Gothenburg 1952, Pt. 1, 97 (pub. 1954); ref. C.A. 48, 11863 d (1954);
47 P.W. Bridgman und L.H. Abbot, Proc. amer. Acad. Arts Sci. 72, 45 (1937); ref. C.A. 32, 31,4 (1938);
48 W.T. Slawjanski, Doklady Akad. Nauk SSSR 58, 1077 (1947); ref. C. 1949, I, 265;
49 D. Vorländer, Ber. dtsch. Chem. Ges. 70, 1202 (1937);
50 C. Weygand, Angew. Chem. 49, 243 (1936);
51 C. Weygand, Z. ges. Naturwiss. 2, 404 (1937);
52 A. Kofler, Mikrochim. Acta (Wien) 1960, 904;
53 J. Timmermans, Bull. Cl. Sci., Acad. roy. Belgique 25, 417 (1939);
54 A. Kofler, Mikrochemie 34, 15 (1948);
55 E. Daubach, Farbe und Lack 70, 687 (1964);
56 L. Kofler und E. Lindpaintner, Mikrochemie 24, 43 (1938);
57 A. Müller, Helv. Phys. Acta 9, 626 (1936);
58 F. Dupré la Tour, Compt. rend. 209, 51 (1939); ref. C.A. 33, 7167,9 (1939);
59 J. Thibaud, F. Dupré la Tour, Compt. rend. 190, 945 (1930); ref. C.A. 24, 3689,3 (1930);
60 E. v. Sydow, Ark. Kemi 9, 231 (1956); ref. C.A. 50, 13553a (1956);
61 S.P. Eriksen, D.R. Reese und J.V. Swintosky, J. pharmac. Sci. 51, 843 (1962);
62 D. Chapman, J.Chem. Soc. (London) 1956, 55, 2522; 1957, 2715; 1958, 3186, 4680;
63 A.P. Belovsov und V.M. Vergelesov, Intern. Diary Congr., Proc. 16th, Copenhagen, 1962, 2, 122; ref. C.A. 64, 20 52of (1966);

64 E.O. Oswald, C. Piantadosi, C.E. Anderson und F. Snyder, Chem. Phys. Lipids (Amsterdam) 1, 27o (1967);
65 C. Weygand, Liebigs Ann. Chem. 472, 143 (1929);
66 C. Weygand, Ber. dtsch. chem. Ges. 62, B, 26o3 (1929);
67 P.W. Bridgman, Proc. Amer. Acad. Arts Sci. 72, 227 (1938);
68 L. Kofler und A. Kofler, Arch. Pharmaz. 271, 387 (1933);
69 E. Lindpaintner, Mikrochemie 27, 21 (1939);
7o M. Kuhnert-Brandstätter, A. Kofler und H.C. Rhi, Sci. pharmac. (Wien) 32, 3o8 (1964);
71 M. Kuhnert-Brandstätter und E. Junger, Mikrochim. Acta (Wien) 1964, 238;
72 M. Kuhnert-Brandstätter und A. Kofler, Mikrochim. Acta (Wien) 1959, 847;
73 M. Kuhnert-Brandstätter und M. Aepkers, Mikrochim. Acta (Wien) 1962, 1o41;
74 M. Kuhnert-Brandstätter und M. Aepkers, Mikrochim. Acta (Wien) 1962, 1o55;
75 B. Cleverley, Analyst 85, 582 (196o);
76 M.F. Grostic und G.E. Bronson, Appl. Spectroscopy 15, 157 (1961);
77 E. Smakula, A. Gori und H.H. Wotiz, Spectrochim. Acta (London) 9, 346 (1957);
78 D.H.W. Dickson, J.E. Page und D. Rogers, J. Chem. Soc. (London) 1955, 443;
79 A. Kofler, Mikroskopie (Wien) 5, 153 (195o);
8o W. Schulze, "Allgemeine und physikalische Chemie", Walter de Gruyter und Co., Berlin 1964, Sammlung Göschen 71;
81 A.I. Kitaigorodskii, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk 1948, 278; ref. C.A. 43, 929a (1949);
82 W. Nowacki, Helv. chim. Acta 34, 1957 (1951);
83 W.B. White, Amer. Mineralogist 49, 167o (1965);
84 H.W.B. Roozeboom, Z. physik.Chem. 28, 288 (1899);
85 J.A. Biles, J. pharmac. Sci. 51, 6o1 (1962);
86 K. Schaum und W. Rörig, Z. anorg. allgem. Chem. 132, 77 (1932);

87 H. Keller und H. v. Halban, Helv. chim. Acta 28, 542 (1945);
88 H. Keller, E. Brandenberger und H. v. Halban, Helv. chim. Acta 29, 1466 (1946);
89 K. Rast, Diss. Würzburg 1922;
90 L.D. Cohen und G.M.J. Schmidt, J. chem. Soc. (London) 1964, 1966
91 M. Kuhnert-Brandstätter und W. Schöninger, Mikrochim. Acta (Wien) 1962, 1076;
92 J.-E. Hiller, "Grundriss der Kristallchemie", W. de Gruyter, Berlin, 1952;
93 O. Lehmann, "Molekularphysik", Leipzig, 1888;
94 T.Y. Huang, Acta pharmac. int. (Copenhagen) 2, 43 (1951);
95 G. Tammann, "Aggregatzustände", Voss, Leipzig, 1922;
96 Y.V. Mnyukh und Y.G. Asadvo, Ž. Fiz. Khim. 39, 2986 (1965); ref. C.A. 64, 9010 (1966);
97 C. Weygand, "Chemische Kristallographie", Leipzig, 1941;
98 A. Serra, Ind. chimica 8, 849 (1933);
99 G. Ravich und Y. Burtsev, Doklady Akad. Nauk SSSR, 137, 1155 (1961); ref. C.A. 56, 10936 d (1962);
100 P. Pauling, "Chemie, eine Einführung", Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1956;
101 I. Karutz und I.N. Stranski, Z. anorg. allgem. Chem. 292, 330 (1957);
102 J.H. Schulmann und W.C. Schumb, J. Amer. chem. Soc. 65, 878 (1943);
103 S.S. Urazovskii und Z.M. Kanevskaya, Ukrainskij chim. Ž. 27, 296 (1961); ref. C.A. 56, 4199 g (1962);
104 W. Rast, Angew. Chem. 67, 592 (1955);
105 G.H. Brown und W.G. Shaw, Chem. Reviews 1957, 1049;
106 S.S. Urazovskii und I.A. Shcherbakov, J. physic. Chem. USSR 22, 417 (1948);
107 S.S. Urazovskii, Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk 1955, 833; ref. C.A. 50, 4602 d (1956);

1o8 F. Klages, "Lehrbuch der organischen Chemie", W. de Gruyter, Berlin, 1962, Band II, Seite 442;
1o9 C.S. Hsia Chen und D.G. Grabar, J. Polymer Sci., Pt. C, 4, 849 (1964);
11o D.G. Grabar und C.S. Hsia Chen, J. Polymer Sci., Pt. C, 3, 1o5 (1963);
111 B. Cleverley und P.P. Williams, Tetrahedron (London) 7, 277 (1959);
112 J.C. Jamieson, J. Geology, 65, 334 (1957);
113 J. Hoefer und F. Gstirner, Pharmaz.Ind. 26, 21 (1964);
114 J. Hoefer und F. Gstirner, Pharmaz.Ind. 26, 162 (1964);
115 C. Führer, Dtsch. Apoth.-Ztg. 1o5, 115o (1965);
116 C. Führer, Pharmaz.Ztg. 35, 1164 (1965);
117 P.L. Seth und K. Münzel, Pharmaz.Ind. 2o, 5o (1958);
118 M. Kuhnert-Brandstätter, Vortrag anl. Veranstaltung dtsch. pharm. Ges., Berlin, 28. Jan. 1965; ref. Pharmaz. Ztg. 11o, 159 (1965);
119 W.I. Higuchi, P.D. Bernardo und S.C. Mehta, J. pharmac. Sci. 56, 2oo (1967);
12o W.I. Higuchi, P.K. Lau, T. Higuchi und J.W. Shell, J. pharmac. Sci. 52, 15o (1963);
121 K.J. Frederick, J. pharmac. Sci. 5o, 531 (1961);
122 W. Nernst, Z. physik. Chem. (Leipzig) 47, 52 (19o4);
123 E.L. Parrot, D.E. Wurster und T. Higuchi, J. Amer. pharmac. Assoc., Sci. Ed., 44, 296 (1955);
124 W.I. Higuchi, E.L. Parrot, D.E. Wurster und T. Higuchi, J. Amer. pharmac. Assoc., Sci. Ed. 47, 376 (1958);
125 W.I. Higuchi und E.N. Hiestand, J. pharmac. Sci. 52, 67 (1963);
126 T. Higuchi, Proc. Amer. Assoc. Coll. Pharm. Teachers' Seminar 13, 119 (1961); ref. C.A. 58, 779o f (1963);
127 W.E. Hamlin, J. Northam und J.S. Wagner, J. pharmac. Sci. 54, 1651 (1965);
128 P.J. Niebergall, G. Milisovich und J.E. Goyan, J. pharmac. Sci. 52, 236 (1963);
129 J.E. Goyan, J. pharmac. Sci. 54, 645 (1965);

13o A.H. Goldberg, M. Gibaldi, J.L. Kanig und J. Shanker, J. pharmac. Sci. 54, 1722 (1965);

131 A. Goldberg, M. Gibaldi und J.L. Kanig, J. pharmac.Sci. 54, 1145 (1965);

132 D.E. Wurster und P.W. Taylor jr., J. pharmac. Sci. 54, 67o (1965);

133 A.N. Martin, "Physical Pharmacy", Lea and Febiger Co., Philadelphia, Pa., 196o, Seite 379;

134 R. Johne und K. Leschonski, Informationsdienst der APV 1/2, (1966);

135 K.A. Lees, J. Pharmacy Pharmacol. 15, 52 T (1963);

136 A.H. Noyes und W.R. Whitney, J. Amer. chem. Soc. 19, 93o (1897);

137 W.E. Hamlin, E. Nelson, B.E. Ballard und J.G. Wagner, J. pharmac. Sci. 51, 432 (1962);

138 L.W. Øholm, Z.physik. Chem. 7o, 378 (191o);

139 J. Eggert, L. Hock und G.-M. Schwab, "Lehrbuch d. Physikalischen Chemie", S. Hirzel Verlag, Stuttgart, 196o, Seite 777;

14o P.W. Taylor jr. und D.E. Wurster, J. pharmac. Sci. 54, 1654 (1965);

141 P.J. Niebergall und J.E. Goyan, J. pharmac.Sci. 52, 29 (1963);

142 W.J. McClintock, J. Swarbrick, J.E. Christian und G.S. Banker, J. pharmac. Sci. 54, 1782 (1965);

143 G. Hecht, Arch. Pharmaz. 281, 186 (1943);

144 G. Levy, J.R. Leonards und J.A. Procknal, J. pharmac.Sci. 54, 1719 (1965);

145 J.D. Mullins und T.J. Macek, J. Amer. pharmac. Assoc., Sci. Ed., 49, 245 (196o);

146 J.K. Dale, US patent 2.6o3.633; ref. C.A. 47, 2439 a (1953)

147 A.J. Aguiar, J. krc jr., A.W. Kinkel und J.C. Samyn, J. pharmac. Sci. 56, 847 (1967);

148 T. Higuchi, J. Soc. Cosmet. Chemists 11, 85 (196o);

149 K.E. Schulte, Pharmazie 2o, 412 (1965);

15o K.E. Schulte, Pharmazie 2o, 497 (1965);

151 I.N. Stranski, K. Plieth und I. Zoll, Z. Elektrochem., Ber. Bunsenges. physik. Chem. 62, 362 (1958);
152 K. Nikolics, G. Bidló und K. Nikolics, Acta pharmac. hung. 35, 152 (1965); ref. C.A. 63, 17 8o4
153 M. Katayama, Acta crystallogr. (Copenhagen) 1o, 468 (1957);
154 P.W. Bridgman, Proc. Amer. Acad. Sci. 52, 57 (1916);
155 C. Führer, Informationsdienst APV 4, 143 (1966);
156 C. Führer, Pharmaz. Zentralhalle Deutschland 1o5, 436 (1966);
157 G. Tammann und E. Jenkel, Z. anorg. allgem. Chem. 192, 245 (193o);
158 G.F. Hüttig und M. Kantor, Z. analyt. Chem. 86, 95 (1931);
159 I. Zoll, Diss. Technische Universität Berlin, 1955;
16o F.A. Hamm und E. van Norman, J. appl. Physics 19, 1o97 (1948);
161 B. Cleverley und P.P. Williams, Chem. and Ind. 1959, 49;
162 D.N. Kendall, Analyt. Chem. 25, 382 (1953);
163 J.M. Robertson, Reports on progr. in Physics 6, 1 (194o);
164 G. Susich, Analyt. Chem. 22, 425 (196o);
165 T.Y. Huang, Acta pharmac. int. (Copenhagen) 2, 95 (1951);
166 R. Cini, E. Ferroni und M. Cocchi, Ann. Chimica 47, 841 (1957);
167 R. Reubke und J.A. Mollica, J. pharmac. Sci. 56, 822 (1967);
168 J.K. Guillory, J. pharmac. Sci. 56, 72 (1967);
169 L.J. Mavin und T. Higuchi, J. pharmac. Sci. 46, 732 (1957);
17o J.W. Rettgers, Z. anorg. Chem. 4, 4o8 (1893);
171 K. Bodewig, Z. krist. Min. 5, 554 (1881);
172 E. Kahrs, Z. Krist. Min. 4o, 476 (19o5);
173 A.H.R. Müller, Z. physik. Chem. 86, 177 (1914);
174 A. Kofler und R. Fischer, Arch. Pharmaz. 273, 483 (1935);
175 R. Fischer, Arch. Pharmaz. 27o, 149 (1932);
176 R. Fischer und A. Kofler, Arch. Pharmaz. 27o, 2o7 (1932);
177 M. Brandstätter, Z. physik.Chem. (A) 191, 227 (1942);
178 M. Kuhnert-Brandstätter, Mikrochim. Acta (Wien) 38, 68 (1951);

179 M. Kuhnert-Brandstätter, Österr. Apoth.-Ztg. 13, 297 (1959);
180 M. Kuhnert-Brandstätter und M. Aepkers, Mikrochim. Acta (Wien) 1963, 360;
181 M. Kuhnert-Brandstätter und E. Junger, Mikrochim. Acta (Wien) 1963, 506;
182 P.P. Williams, Analyt. Chem. 31, 140 (1959);
183 S.G. Eriksson, Svensk Farm. Tidskr. 65, 353 (1961);
184 D.C. Grove und G.E. Keenan, J. Amer. chem. Soc. 63, 97 (1941);
185 M. Masui, J. pharmac. Soc. Japan 71, 137 (1951);
186 K. Nakanishi, "IR-Absorption Spectroscopy-Practical", Holden-Day, Inc., San Francisco, and Nankodo Company Ltd., Tokyo, 1962;
187 L.J. Bellamy, "Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution", Dr.D. Steinkopff, Darmstadt, 1955, Seite 196;
188 K.A. Becker, H. Karge und I.N. Stranski, Z. physik. Chem. 44, 1 (1965);
189 H. Mandall und Th.C. Doody, J. physic. Chem. 43, 613 (1939);
190 K.A. Becker und H.A. Miesler, Z. physik. Chem. 36, 53 (1963);
191 H.J. Kirschning, K. Plieth und I.N. Stranski, Z.Kristallogr. 106, 172 (1955);
192 K.A. Becker, K. Plieth und I.N. Stranski, Z. anorg. allgem. Chem. 266, 293 (1951);
193 K.A. Becker, K. Plieth und I.N. Stranski, Z. anorg. allgem. Chem. 275, 297 (1954);
194 H.J. Kirschning und K. Plieth, Z. anorg. allgem. Chem. 280, 346 (1955);
195 K. Drucker, Z. physik. Chem. A 36, 201 (1901);
196 O. Borgen und J. Krogh-Moe, Acta Chem. Scand. 10, 265 (1956);
197 E.Jenckel, Z. anorg. allgem. Chem. 182, 314 (1929).

Lebenslauf

Am 6. März 1939 wurde ich, Herbert Georg L i x , als erster zweier Söhne des Chemikers Dr.Gerhard Lix und seiner Ehefrau Gertraude, geb. Brumme, in München geboren.

Ich besuchte 4 Jahre die Volksschule, dann die Rupprecht-Oberreal-Schule in München, an der ich im Juli 1958 die Reifeprüfung ablegte.

Anschließend trat ich als Praktikant in die von Herrn Apotheker Dr. Rudolf Krötsch geleitete Isenstein-Apotheke in München ein. Im September 1960 bestand ich die pharmazeutische Vorprüfung. Nach einer Wartezeit von einem halben Jahr konnte ich zum Sommersemester 1961 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München mein Studium aufnehmen und im Herbst 1964 mit der pharmazeutischen Staatsprüfung abschließen.

Im Frühjahr 1965 begann ich bei Herrn Professor Dr. Gerhard Schenck am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin mit der Anfertigung der vorliegenden Doktorarbeit.

Berlin, im November 1967